

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää estradiolivaleraattia määrän, joka vastaa 1 mg estradiolia ja noretisteroniasetaattia 0,5 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 65,78 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito (HRT) estrogeenin puutoksesta kärsiville naisille, joiden vaihdevuosista on kulunut yli vuosi.

Osteoporoosin ehkäisy postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski tai joille muut osteoporoosilääkkeet eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia (ks. myös kohta 4.4).

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on vain vähän kokemuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Cliovelle on yhdistelmävalmiste, jota käytetään jatkuvana hormonikorvaushoitona naisille, joilla on kohtu jäljellä. Yksi tabletti suun kautta ilman keskeytystä päivittäin, mieluummin aina samaan aikaan päivästä.

Vaihdevuosisoireita hoidettaessa tulee sekä hoidon alussa, että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos oireet eivät ole lieventyneet riittävästi kolmen kuukauden hoidon jälkeen, tulisi harkita lääkityksen vaihtamista korkeampiannoksiseen yhdistelmävalmisteeseen.

Antotapa

Suun kautta.

Niille naisille, joilla ei ole kuukautisia ja jotka eivät saa HRT:tä tai joiden saama HRT vaihdetaan Cliovelleen, voivat aloittaa hoidon minä päivänä tahansa. Naiset, jotka siirtyvät jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Cliovelle-hoittoon, aloittavat hoidon heti tyhjennysvuodon loputtua.

Tabletin jääminen ottamatta

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, tulee se ottaa seuraavien 12 tunnin aikana. Ottamatta jäänyt tabletti tulee muussa tapauksessa hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

4.3 Vasta-aiheet

- Todettu, aikaisemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä.
- Todettu tai epäilty estrogeeniriippuvainen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumin hyperplasia
- Aiemmin sairastettu tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai hiljattain todettu valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisempi maksasairaus, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaihdevuosisoireiden HRT tulisi aloittaa vain niissä tapauksissa, missä oireet vaikuttavat negatiivisesti elämän laatuun. Hoidon hyötyjen ja haittojen suhde tulee huolellisesti arvioida vähintään kerran vuodessa. HRT:tä tulee jatkaa vain niin pitkään kuin hyöty ylittää riskit.

Näytöt riskeistä, jotka voivat liittyä hormonikorvaushoitoon ennenaikaisen menopaussin hoidossa, ovat vähäisiä. Koska absoluuttinen riski nuoremmilla naisilla on kuitenkin pieni, hyöty-riski-tasapaino näillä naisilla saattaa olla edullisempi kuin vanhemmilla naisilla.

Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen HRT:n aloittamista tai uudelleen aloittamista tehdään potilaasta tarkka anamneesi, jossa huomioidaan myös suvun sairaushistoria. Yleistilan ja gynekologisen tilan, sisältäen myös rinnat, tutkimisessa huomioidaan potilaan anamneesitiedot sekä hoidon vasta-aiheet ja varoitukset.

Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä tarkastuksia, joiden tiheyden ja sisällön suhteen tulee huomioida potilas yksilöllisesti. Naisille tulee neuvoa, millaisista rinnoista tapahtuvista muutoksista hänen tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla kohta Rintasyöpä).

Seurantakäyntien yhteydessä tehtävät tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamistutkimukset, esim. mammografia, tulee suorittaa yleisesti hyväksytyjä seulontakäytäntöjä noudattaen, huomioiden potilaan kliininen tila.

Tilat, joita tulee erityisesti tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja sairauksia, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana, on potilasta tarkoin seurattava. On huomioitava, että nämä taudit saattavat uusia tai vaikeutua Cliovelle-hoidon aikana:

- Kohdun myooma tai endometrioosi
- Tromboembolisen sairauden riskitekijät (ks. jäljempänä)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen perinnöllisyys rintasyövässä.
- Korkea verenpaine
- Maksasairaus (esim. maksa-adenooma)

- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (kova) päänsärky
- Systeminen lupus erytematosus (SLE)
- Aikaisempi endometriumin liikakasvu (ks. jäljempänä)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vasta-aiheita (ks. kohta 4.3) sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus (ikterus) tai maksan toiminnan huononeminen
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Migreenityyppisen päänsäryn ilmaantuminen ensimmäistä kertaa
- Raskaus

Endometriumin liikakasvu ja karsinooma

Naisilla, joilla on kohtu jäljellä, endometriumin liikakasvun ja karsinooman riski kasvaa, kun estrogeeneja annostellaan yksinään pidempiä aikoja. Raportoitu kohdun limakalvon syöpäriskin lisääntyminen pelkkää estrogeeniä käyttävillä on 2–12-kertainen verrattuna niihin, jotka eivät käytä estrogeeniä. Riskin suureneminen riippuu hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski pysyy kohonneena ainakin 10 vuotta.

Progestageenin lisääminen jaksoittain vähintään 12 päivän ajaksi 28 vuorokauden hoitosykliä kohti tai jatkuvassa estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitossa naisille, joilla on kohtu jäljellä, poistaa kohonneen riskin verrattuna pelkkää estrogeeniä käyttäviin naisiin.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä ensimmäisinä hoitokuukausina. Jos vuotoja ilmaantuu hoidon jatkuessa tai ne jatkuvat vielä hoidon lopettamisen jälkeen, pitää syy selvittää, tarvittaessa endometriumin biopsialla pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeeniä käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeeniä ja progestageeniä sisältävä yhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrollidussa (Women's Health Initiative (WHI)) - tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

Pelkkä estrogeenikorvaushoito

WHI-tutkimuksessa ei löydetty kohonnutta rintasyöpäriskiä naisilla, joilta kohtu oli poistettu ja jotka saivat pelkkää estrogeenikorvaushoitoa.

Havainnointitutkimuksissa on pääsoin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

HRT, erityisesti estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito, lisää tiiviyttä mammografiakuivissa. Tämä voi vaikeuttaa rintasyövän radiologista löytymistä.

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI- tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE) eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian riski. Sellaisen tapahtuman esiintyvyys on todennäköisempi ensimmäisenä HRT-vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofiliisiä sairauksia, on suurempi VTE-riski, jota HRT saattaa vielä lisätä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenin käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkä immobilisaatio, liikalihavuus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus / synnytyksen jälkeinen tila, SLE ja syöpä. Mahdollisesta suonikohjujen osuudesta VTE:ssä ei ole löydetty yksimielisyyttä. Kuten kaikilla leikkauspotilailla, on leikkauksen jälkeisen VTE:n ehkäisemiseksi harkittava profylaktisia toimenpiteitä. Jos elektiivistä leikkausta seuraa pitkä immobilisaatio, on suositeltavaa keskeyttää HRT väliaikaisesti 4–6 viikon ajaksi. Hoitoa ei saisi aloittaa uudelleen, ennen kuin nainen on täysin jalkeilla.

Naisille, joilla ei itsellään ole aiemmin ollut laskimotromboemboliaa mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun sen rajoitukset on huolellisesti pohdittu (vain osa trombofiliisistä häiriöistä tulee esille seulonnassa). Jos löydetään trombofiliinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos puutos on "vakava" (esim. antitrombiinin, proteiini C:n tai proteiini S:n puutos tai puutoksia), HRT on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pysyvää antikoagulanttihoitoa saavien naisten kohdalla on huolellisesti punnittava hormonikorvaushoidon hyödyt ja riskit.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos he tuntevat mahdollisia tromboemboolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset eivät ole antaneet näyttöä suojasta sydänlihaskinfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa.

Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito

Suhteellinen sepelvaltimotaudin riski estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoidon aikana on hieman kohonnut. Kun lähtötason absoluuttinen sepelvaltimotaudin riski on vahvasti iästä riippuvainen, ylimääräisten estrogeenistä+progestageenista johtuvien sepelvaltimotauti-tapausten määrä on hyvin pieni terveillä, lähellä menopaussia olevilla naisilla, mutta määrä kasvaa iän myötä.

Estrogeenikorvaushoito

Satunnaistettu, kontrolloitu data ei osoita kohonnutta sepelvaltimotaudin riskiä naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeeniä.

Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoon ja estrogeenikorvaushoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen

iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Kun lähtötason aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoitoa saavilla naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenikorvaushoidon tai yhdistelmäkorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoissa tapauksissa raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, joka on johtanut pankreatiittiin.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireita.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyneeseen kiertoon mitattuna proteiiniin sidotusta jodista (PBI), T4-tasoa (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely, RIA) tai T3-tasoa (RIA). T3-resiinin takaisinotto vähentyy, mikä näkyy kohonneena TBG:na. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, s.o. kortikosteroidia sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) seerumipitoisuudet voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien lisääntyneeseen kiertoon. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeenit/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Tyroksiini-korvaushoitoa saavien naisten tulee käydä laboratoriokokeissa säännöllisin väliajoin hormonikorvaushoidon aikana sen varmistamiseksi, että tyroksiinitasot pysyvät hyväksyttävissä rajoissa.

Hormonikorvaushoito ei paranna kognitiivista suorituskkyä. Jonkin verran näyttöä on olemassa kohonneesta todennäköisen demencian riskistä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenikorvaushoidon yli 65-vuotiaina.

ALAT-arvon kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa C-hepatiittia sairastavat potilaat saivat hoitoa ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonavirin yhdistelmällä dasabuviirin kanssa ja ilman, ALAT-arvon kohoaminen yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden oli huomattavasti yleisempää naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. ALAT-arvon kohoamista havaittiin myös naisilla, jotka saivat hoitoa glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmällä ja jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muita estrogeeneja kuin etinyliestradiolia – esimerkiksi estradiolia – sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamisen yleisyys oli samankaltainen kuin naisilla, jotka eivät saaneet estrogeeneja. Muita estrogeeneja ottaneiden naisten pienen määrän vuoksi on kuitenkin suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonavirin yhdistelmää dasabuviirin kanssa tai ilman, tai glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.5).

Cliovelle-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Estrogeenien (ja progestageenien) metabolia saattaa lisääntyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä. Tällaisia ovat mm. epilepsialääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja tietyt infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi). Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin ne ovat tunnettuja vahvoina lääkeainemetabolian inhibiittoreina, sitä vastoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Myös mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien (ja progestageenien) metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien (ja progestageenien) kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Lääkeaineet, jotka estävät maksan mikrosomaalisten lääkeaineita metabolisoivien entsyymien aktiivisuutta, esim. ketokonatsoli, saattavat lisätä Cliovellen vaikuttavien aineiden pitoisuuksia verenkierrassa.

Samanaikainen Cliovellen ja syklosporiinin antaminen saattaa aiheuttaa veren syklosporiinitason, kreatiniinin ja transaminaasien nousun syklosporiinin vähentyneen maksametabolian takia.

Estrogeeneja sisältävän HRT:n vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Estrogeeneja sisältävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden on osoitettu huomattavasti pienentävän samanaikaisesti annetun lamotriginin pitoisuutta plasmassa lamotriginin glukuronidaation induktion vuoksi. Tämä saattaa heikentää epilepsiahoitoa ehkäisevää vaikutusta. Vaikka hormonikorvaushoidon ja lamotriginin välisiä mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, vastaavaa yhteisvaikutusta pidetään todennäköisenä, ja näin ollen epilepsiahoitoa ehkäisevä vaikutus saattaa heikentyä naisilla, jotka käyttävät molempia lääkevalmisteita samanaikaisesti.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa C-hepatiitin hoitoon annetulla ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä dasabuviirin kanssa ja ilman, ALAT-arvon kohoaminen yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden oli huomattavasti yleisempää naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Naisilla, jotka käyttivät muita estrogeeneja kuin etinyyliestradiolia – esimerkiksi estradiolia – sisältäviä lääkevalmisteita, ALAT-arvon kohoamisen yleisyys oli samankaltainen kuin naisilla, jotka eivät saaneet estrogeeneja. Muita estrogeeneja ottaneiden naisten pienen määrän vuoksi on kuitenkin suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää dasabuviirin kanssa tai ilman, tai glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).

Laboratoriotutkimukset

Estrogeenihoito saattaa vaikuttaa joidenkin laboratoriotutkimusten, esim. glukoositoleranssia ja kilpirauhasen toimintaa mittaavien kokeiden, tuloksiin.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cliovelle ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi Cliovelle-hoidon aikana, pitää hoito välittömästi lopettaa.

Kliinisesti tiedot rajallisesta määrästä raskauksia eivät viittaa noretisteroniasetaatin haitallisiin vaikutuksiin sikiön terveydelle. Ehkäisy- ja hormonikorvausvalmisteissa tavallisesti käytettäviä määriä suuremmilla annoksilla naispuolisissa sikiöissä todettiin maskuliinistumista. Useimmat tähän asti julkaistut epidemiologiset tutkimukset eivät ole osoittaneet teratogeenisiä tai toksisia vaikutuksia, kun sikiö on tahattomasti altistettu estrogeenin ja progestageenin yhdistelmälle.

Imetys

Cliovelle ei tule käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cliovelle ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa eniten raportoidut haittapahtumat estradiolivaleraatilla ja noretisteroniasetaatilla olivat emätinverenvuoto ja rintojen kipu/arkuus, joita raportoitiin noin 10–20 %:lla potilaista. Emätinverenvuotoa esiintyi yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Rintojen kipu yleensä hävisi muutaman hoitokuukauden jälkeen. Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, joita esiintyi useammin estradiolivaleraattia ja noretisteroniasetaattia saavilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja jotka ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä.

Havaitut haittavaikutukset luetellaan elinryhmittäin yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elin-järjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100; < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000; < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000; < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Infektiot		Emättimen kandidoosi tai vaginiitti (ks. myös ”Sukupuolielimet ja rinnat”)			
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys (ks. myös ”Iho ja ihonalainen kudokset”)		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Nesteretentio (ks. myös ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat”)			
Psyykkiset häiriöt		Depressio tai depression vaikeutuminen	Hermostuneisuus		
Hermosto		Migreeni tai migreenin vaikeutuminen, päänsärky,			
Verisuonisto			Pinnallinen tromboflebiitti	Keuhkoembolia, laskimotromboosi	

Ruoan- sulatus- elimistö		Pahoinvointi	Vatsakipu, vatsan pingotus tai epämukava olo, ilmavaivat, turvotuksen tunne vatsan alueella		
Iho ja ihonalainen kudos			Hirsutismi tai akne, alopesia, urtikaria tai pruritus		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu	Jalkakrampit		
Sukupuoli- elimet ja rinnat	Emättimen verenvuoto, rintojen kipu tai arkuus	Rintojen turvotus tai suureneminen, kohdun fibroomat tai niiden koon kasvu tai uudelleen esiintyminen kohdun fibroomat			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen turvotus			
Tutki- mukset		Painonnousu			

Rintasyöpäriski

Jopa 2-kertaisesta rintasyöpäriskistä on raportoitu naisilla, jotka saavat estrogeeni- progestageeni-yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.

Riskitaso riippuu käytön kesto (ks. kohta 4.4).

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

**Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi
Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI)
on 27 (kg/m²)**

Ikä hormonikorvaus- hoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT- hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	13,3	1,2	2,7
Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito			
50	13,3	1,6	8,0
*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²). Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

**Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27
(kg/m²)**

Ikä hormonikorvaus- hoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT- hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
Pelkkä estrogeenikorvaushoito			
50	26,6	1,3	7,1
Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito			
50	26,6	1,8	20,8
*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m ²). Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

US WHI-tutkimukset - rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Insidenssi / 1000 naista plaseboryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde & 95 % CI	Uusia tapauksia / 1000 HRT-käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
Estrogeenikorvaushoito (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*

Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito (CEE + MPA) ‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* *WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin nousua*

‡ *Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet HRT-hoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin kohoamista: 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.*

Endometriumin syöpä

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu

Endometriumin syövän riski on noin 5 / 1000 naista, joilla on kohtu ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisilla, joilla on kohtu, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumin syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Riippuen estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta, endometriumin syövän lisääntymisen riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapausta 1000:ta 50–65-vuotiaista naista kohti.

Progestageenin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin kohoamisen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden (jaksottainen tai jatkuva) HRT-hoito ei lisännyt endometriumin syövän riskiä (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

Laskimotromboemboolian riski

HRT-hoitoon liittyy 1,3–3-kertainen kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. Sellaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen HRT-hoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

USA:n WHI-tutkimukset - VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana

Ikäryhmä (vuotta)	Insidenssi / 1000 naista plaseboryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde & 95 % CI	Uusia tapauksia / 1000 HRT-käyttäjää / 5 vuotta
Oraalinen estrogeenikorvaushoito *			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oraalinen estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* *Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu.*

Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa saavilla yli

60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa HRT-hoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski on iästä ja hoidon kestosta riippuvainen, mutta koska lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski HRT-hoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä, ks. kohta 4.4.

US WHI-tutkimukset yhdistettynä - iskeemisen aivohalvauksen* lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäryhmä (vuotta)	Insidenssi / 1000 naista plaseboryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde & 95 % CI	Uusia tapauksia / 1000 HRT-käyttäjää / 5 vuotta
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni-progestageenihoitoon yhteydessä:

- Sappirakon sairaus
- Ihon ja subkutiksen häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, erythema nodosum ja vaskulaarinen purppura
- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- silmien kuivuus
- kyynelkalvon muutokset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oraalisten estrogeenien yliannostuksen oireita ovat rintojen arkuus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiinin yliannostus voi aiheuttaa masennusta, väsymystä, aknea ja hirsutismia. Hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet ATC-koodi: G03FA01

Estrogeeni ja progestageeni jatkuvaan hormonikorvaushoitoon (HRT).

Estradioli: Vaikuttava aine, synteettinen 17β -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa menopaussissa olevien naisten estrogeenituotannon menetystä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasetaatti: Koska estrogeenit edistävät endometriumin kasvua, pelkästään estrogeenia annosteltaessa endometriumin liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestageenin lisääminen hoitoon vähentää huomattavasti estrogeenista johtuvaa endometriumin liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Kliinisten tutkimusten tiedot

Cliovelle on bioekvivalentti sellaisten 1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia sisältävien tablettien kanssa, joista on käytettävissä kliinisten tutkimusten tietoja.

- Estrogeenin puutteeseen liittyvien oireiden ja vuotohäiriöiden lievitys
Vaihdevuosisoireet lievenivät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Cliovelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste. Sitä käytetään, kun halutaan välttää tyhjennysvuoto, jota esiintyy syklisissä tai jaksottaisissa hormonikorvaushoidoissa. Amenorrea todettiin 90 %:lla naisista hoitokuukausien 9–12 aikana. Epäsäännöllistä vuotoa ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi 27 %:lla naisista kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 10 %:lla hoitokuukausien 10–12 aikana.

- Osteoporoosin ehkäisy

Menopaussin aikaiseen estrogeenien puutokseen on liitetty lisääntynyt luun hajoaminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen. Suoja on tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito, pelkästään estrogeenilla tai estrogeeni-progestageeni-kombinaatiolla, vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

Kahden vuoden 1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia sisältävän hoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD:n) keskimääräinen lisäys lähtötasosta oli yhdessä julkaistussa tutkimuksessa 3,8 % (95 %:n luottamusväli 2,8–4,9 %) ja toisessa 6,4 % (3,8–6,9 %). Yhdessä tutkimuksessa lannerangan alueen BMD-arvo pysyi samana tai suureni hoidon aikana 87 %:lla naisista.

1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia sisältävät tabletit vaikuttivat myös lonkan BMD-arvoihin. Reisiluun kaulassa todettu lisäys lähtötasosta oli kahden vuoden hoidon jälkeen $1,8\% \pm 4,1\%$ (keskiarvo \pm SD; $p < 0,05$ verrattuna lähtötasoon) yhdessä tutkimuksessa, mutta toisessa vain 0,7 % (95 %:n luottamusväli -1,3–2,8 %; $p < 0,18$ verrattuna lumelääkkeeseen). Tässä toisessa tutkimuksessa kuitenkin koko lonkan alueen BMD-arvon keskimääräinen lisäys oli kahden vuoden jälkeen 3,3 % (1,7–5,0 %; $p < 0,001$ verrattuna lumelääkkeeseen).

5.2 Farmakokineetiikka

Estradiolivaleraatti

Koska estradiolivaleraatti hajoaa nopeasti ohutsuolessa, ohutsuolen limakalvolla ja maksassa, vastaavat sen farmakokineettiset ominaisuudet oraalista estradiolia.

Suun kautta otettuna estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 5–8 tunnissa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 12–14 tuntia. Estradioli

kiertää verenkierrossa sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) ja vain noin 1–2 % on sitoutumattomana. Metabolia tapahtuu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä. Estradioli muuttuu lähinnä estroniksi ja estrioliksi. Nämä erittyvät sappinesteeseen ja menevät enterohepaattiseen kiertoon hajoten biologisesti inaktiiviksi glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi erittyen virtsaan (90–95 %) tai pääasiassa konjugoitumatta ulosteeseen (5–10 %).

Noretisteroniasetaatti

Noretisteroniasetaatti (NETA) imeytyy ruoansulatuskanavasta ja sen vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 1–4 tunnissa oraalisen annon jälkeen. Noretisteroniasetaatti käy läpi ensikierron metabolian maksassa, muuttuen noretisteroniksi, joka sitten metaboloituu ja erittyy, pääosin virtsaan, glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Noin 97 % ei-metaboloituneesta noretisteronista seerumissa on proteiiniin sitoutuneena. Tästä on 61 % sitoutuneena albumiiniin ja 36 % SHBG:hen. Ei-metaboloituneen noretisteronin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 10,15 tuntia (SD ± 5,46).

Bioekvivalenssi osoitettiin tutkimuksessa, missä verrattiin Cliovellea referenssitabletteihin, jotka sisälsivät 1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia. Yhden Cliovellen kerta-annoksen jälkeen oli aritmeettinen keskiarvo noretisteronille C_{\max} 5,23 (SD ± 2,26) ng/ml ja estradiolille 21,6 (SD ± 8,9) pg/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrogeenien akuutti toksisuus on vähäinen. Eläinlajien välisten ja eläinten ja ihmisten välisten selvien eroavaisuuksien vuoksi prekliinisillä tutkimustuloksilla on rajoitettu merkitys kun arvoidaan estrogeenien vaikutusta ihmisillä.

Estradioli tai estradiolivaleraatti aiheuttivat koe-eläimillä alkionkuolleisuutta jo suhteellisen pienillä annoksilla. Myös urogenitaalialueen epämuodostumia ja urospuolisten sikiöiden feminisoitumista on todettu.

Noretisteroni, kuten muutkin progestageenit, aiheutti naaraspuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista rotilla ja apinoilla. Korkeita noretisteroniannoksia käytettäessä esiintyi alkionkuolleisuutta.

Tietyillä eläinlajeilla luonnollisten ja synteettisten estrogeenien pitkäaikainen jatkuva käyttö lisää rinnan, kohdun, kohdunkaulan, emättimen, kivesten ja maksan karsinoomien yleisyyttä. Tietyillä eläinlajeilla noretisteronin pitkäaikainen jatkuva käyttö lisää aivolisäke- ja munasarjasyöpien yleisyyttä naispuolisilla yksilöillä sekä maksa- ja rintasyöpien yleisyyttä miespuolisilla yksilöillä

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kopovidoni
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Maissitärkkelys

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus.

Kalenteriläpipainopakkaus, jossa on 28 ja 84 tablettia.

Läpipainopakkaus, jossa on 30 ja 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistrasse 2
D - 12277 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.04.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.06.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller estradiol 1 mg (som estradiolvalerat) och noretisteronacetat 0,5 mg. Hjälpsämne med känd effekt: 65,78 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, runda, bikonvexa tabletter, 6 mm i diameter.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor mer än 1 år efter menopaus.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (se även avsnitt 4.4).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Cliovelle är ett preparat för kontinuerlig kombinerad hormonell substitutionsbehandling av kvinnor med kvarvarande uterus. En tablett intas oralt varje dag utan uppehåll, helst vid samma tid på dygnet.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt 4.4).

Övergång till ett kombinationspreparat med högre dos bör övervägas om behandlingen efter 3 månader inte givit tillfredsställande symtomlindring.

Administreringsätt

Oral användning.

Kvinnor med amenorré som inte får HRT eller kvinnor som går över från annan kontinuerlig kombinerad HRT kan påbörja behandling med Cliovelle när helst det passar. För kvinnor som går över från sekvenspreparat bör behandlingen påbörjas direkt efter att bortfallsblödning upphört.

Missad dos

Om patienten glömt att ta en tablett, kan hon ta den inom 12 timmar räknat från den vanliga tiden för intag. I annat fall kasseras den glömda tabletten. Glömd dos kan öka sannolikheten för genombrottsblödning och stänklödning.

4.3 Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)
- Odiagnosticerad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Känd tromboembolisk sjukdom (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Porfyri

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta balansen göras minst en gång om året. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Erfarenheten är begränsad gällande risker med användning av HRT vid behandling av förtidig menopaus. Då det är låg absolut risk hos yngre kvinnor kan nyttan överväga risken hos dessa kvinnor, jämfört med äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inkluderande uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller barnmorska (se nedan avsnittet "Bröstcancer"). Kontroller med lämplig teknisk bildapparatur, som mammografi, ska utföras enligt gällande rutiner för screening för den friska kvinnan samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Cliovelle:

- Uterusmyom eller endometriosis
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t. ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t. ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)

- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt 4.3) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller konstaterad försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

Hos kvinnor med intakt uterus ökar risken för endometriehyperplasi och carcinom när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risken för endometrie cancer bland de kvinnor som enbart tar östrogen är 2 till 12 gånger högre jämfört med icke användare, beroende på behandlingens längd och dosen östrogen (se avsnitt 4.8). Efter avslutad behandling kan en ökad risk kvarstå under åtminstone 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28-dagars cykel eller fortsatt behandling med östrogen-gestagen i kombination hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken förknippad med enbart östrogenbehandling.

Genombrottsblödning och stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

Den randomiserade placebokontrollerade studien Women's Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt 4.8).

Behandling med enbart östrogen

WHI studien påvisade ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlats med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestagen-kombinationer (se avsnitt 4.8).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års

användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt 4.8).

Venös tromboembolisk sjukdom

HRT är förenad med en 1,3 – 3 gånger högre risk för venös tromboembolism (VTE), d.v.s. djup ventrombos eller lungemboli. Risken för VTE är större under det första året av HRT än senare (se avsnitt 4.8).

Kvinnor med känd trombofili har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerad för dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Allmänt erkända riskfaktorer för VTE omfattar användning av östrogen, hög ålder, större kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, uttalad fetma (BMI >30 kg/m²), graviditet/post partum, SLE och cancer. Det råder inte enighet om åderbräck spelar någon roll i VTE.

Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder för att förhindra VTE noggrant övervägas. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor före ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

Hos kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med nära släkting som haft trombos i unga år, kan screening erbjudas efter noggrann genomgång av dess begränsningar (endast vissa tromboemboliska defekter visas vid screening). Om en tromboembolisk defekt hittas som skiljer sig från den hos familjemedlemmar eller om en defekt är ”allvarlig” (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av dessa) är HRT kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

För kvinnor som redan behandlas kroniskt med antikoagulantia bör balansen mellan risk och nytta med HRT noga övervägas.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen påbörjats bör preparatet sättas ut. Patienten ska uppmanas kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan kranskärslsjukdom som fått östrogen-gestagen i kombination, eller enbart östrogen.

Kombinerad östrogen-gestagenbehandling

Den relativa risken för kranskärslsjukdom under behandling med östrogen-gestagen i kombination är något ökad. Då den absoluta risken för kranskärslsjukdom är starkt beroende av ålder är antalet extra fall av kranskärslsjukdom som beror på behandling med östrogen-gestagen i kombination mycket lågt hos friska kvinnor nära menopause, men kommer att öka med stigande ålder.

Enbart östrogenbehandling

Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa någon ökad risk för kranskärslsjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och enbart behandlats med östrogen.

Stroke

Kombinerad östrogen-gestagenbehandling och enbart östrogenbehandling är förenade med upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tid från menopause. Eftersom den absoluta risken för stroke är starkt åldersberoende kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt 4.8).

Andra tillstånd

Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.

Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under östrogensubstitution och HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer som kan leda till pankreatit har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Östrogener ökar tyreoidbindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidhormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Fritt T4 och fritt T3 är opåverkat. Även andra bindarproteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och sexualhormonbindandeglobulin (SHBG), vilket avspeglas i ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria, biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (angiotensin/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Hos kvinnor som behandlas för hypotyreos bör sköldkörtelfunktionen regelbundet kontrolleras under behandling med HRT för att säkerställa att nivån av tyreoidhormon ligger på en acceptabel nivå.

HRT ökar inte den kognitiva förmågan. Det finns vissa belegg för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda HRT efter 65-års ålder.

Förhöjda ALAT-värden

I kliniska studier med patienter som behandlats för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med behandlingssambandet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller utan dasabuvir, förekom förhöjda ALAT-värden som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel (CHCs). Även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir, observerades förhöjda ALAT-värden hos kvinnor som använde etinylestradiol innehållande läkemedel så som CHCs. Kvinnor som använde läkemedel som innehöll andra östrogener än etinylestradiol, t.ex. estradiol, hade en frekvens av förhöjda ALAT-värden liknande de som inte fick några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tog dessa andra östrogener ska dock försiktighet iaktas vid samtidig administrering med läkemedelskombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller utan dasabuvir, och även med behandlingssambandet glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.5).

Cliovelle tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av östrogener (och gestagener) kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Trots att ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända som hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener (och gestagener).

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener (och gestagener) är minskad effekt och möjligen ändrad blödningsprofil.

Läkemedel som hämmar aktiviteten av hepatiska mikrosomala enzymer som metaboliserar läkemedel till exempel ketokonazol kan öka plasmakoncentrationen av aktiva innehållsämnen i Cliovelle.

Samtidig administrering av cyklosporin och Cliovelle kan orsaka ökad nivå av cyklosporin, kreatinin

och transaminaser i blodet beroende på minskad metabolism av cyklosporin i levern.

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel som innehåller östrogener har visat sig signifikant minska plasmakoncentrationer av lamotrigin vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonersättningsbehandling och lamotrigin inte har studerats, förväntas det att en liknande interaktion finns, vilket kan leda till minskad anfallskontroll hos kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med läkemedelskombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller utan dasabuvir, för behandling av HCV förekom förhöjda ALAT-värden som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade hormonella preventivmedel (CHCs). Kvinnor som använde läkemedel som innehöll andra östrogener än etinylestradiol, t.ex. estradiol, hade en frekvens av förhöjda ALAT-värden liknande de som inte fick några östrogener. På grund av det begränsade antalet kvinnor som tog dessa andra östrogener ska dock försiktighet iakttas vid samtidig administrering med läkemedelskombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller utan dasabuvir, och även med behandlingskombination glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4).

Laboratorietester

Östrogenbehandling kan påverka resultatet av vissa laboratorietest, såsom sköldkörtel- och leverfunktionstest.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cliovelle är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under pågående behandling med Cliovelle ska behandlingen snarast avbrytas. Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter tyder inte på några biverkningar av noretisteronacetat på fostret. Vid högre doser än som normalt används i preventivmedel och HRT-preparat har maskulinisering av kvinnliga foster observerats. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster, när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och gestagen.

Amning

Cliovelle är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Inga tillgängliga data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cliovelle har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna rapporterade i kliniska prövningar med estradiolvalerat och noretisteronacetat var vaginalblödningar och smärta/ömhet i bröstet, vilket rapporterades hos cirka 10-20% av patienterna. Vaginalblödning uppträdde vanligtvis under de första behandlingsmånaderna. Smärta i bröstet försvann vanligtvis efter några månader. Alla biverkningar som observerats i randomiserade kliniska prövningar i en högre frekvens för estradiolvalerat och noretisteronacetat än för placebo och som bedömts ha möjligt samband med behandlingen upptas i tabellen nedan.

Biverkningarna som observerats anges i fallande frekvens inom klassificeringen av organsystem.

Inom varje frekvensgrupp anges läkemedlets biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$; < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$; < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$; < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Infektioner och infestationer		Genital candida-infektion eller vaginit, se även "Reproduktionsoorgan och bröstkörtel"			
Immunsystem-sjukdomar			Överkänslighet, se även "Hud och subkutan vävnad"		Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Vätskeretention, se även "Allmänna symtom/ och/eller symtom vid administreringsstället"			
Psykiatriska sjukdomar		Depression eller förvärrad depression	Nervositet		
Centrala och perifera nervsystemet		Migrän eller förvärrad migrän, huvudvärk			
Vaskulära sjukdomar			Ytlig tromboflebit	Lungemboli, venös tromboembolism	
Magtarmkanalen		Illamående	Smärtor, spändhet eller obehag känslor i buken Gaser/uppkördhet		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			Hirsutism eller acne, alopeci, urtikaria eller klåda		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärter	Benkramper		

Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Vaginalblödning, bröstsmärtor/ömhet	Bröstförstoring/ödem, uterin fibroid eller förstoraad eller återkommande uterin fibroid			
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		Perifera ödem			
Utredningar		Viktökning			

Risk för bröstcancer

Hos kvinnor som behandlats med östrogen-gestagen i kombination under mer än 5 år har en upp till 2 gånger ökad risk att få bröstcancer rapporterats.

Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.

Riskenivån är beroende av behandlingstiden (se avsnitt 4.4).

Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier - Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Risikkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Taget från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m ²) OBS! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.			

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Risikkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år

HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* <i>Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)</i> OBS! <i>Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.</i>			

US WHI studies - Antal extra fall av bröstcancer efter 5 års användning

Åldersspann (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placebo-armen under 5 år	Risk ratio & 95 % CI	Antal extra fall per 1000 HRT användare under 5 år (95 % CI)
CEE enbart östrogen			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)**
CEE + MPA östrogen & gestagen‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 - 9)

** *WHI studien av kvinnor utan livmoder, som inte uppvisade någon ökad risk för bröstcancer.*

‡ *När analysen begränsades till kvinnor som inte använt HRT innan studien uppvisades ingen ökad risk under de första 5 årens behandling; efter 5 år var risken högre än hos icke-användare.*

Endometrie-cancer

Postmenopausal kvinnor med kvarvarande livmoder

Hos kvinnor med kvarvarande livmoder, som inte använder HRT, är risken för endometrie-cancer cirka 5 fall per 1000. Hos kvinnor med kvarvarande livmoder är behandling med enbart östrogen inte att rekommendera p.g.a. den ökade risken för endometrie-cancer (se avsnitt 4.4).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen varierar den ökade risken för endometrie-cancer i epidemiologiska studier från 5 till 55 extra fall per 1000 för kvinnor i åldrarna mellan 50 och 65 år.

Om man lägger till ett gestagen till behandlingen med enbart östrogen under minst 12 dagar per cykel kan den ökade risken förebyggas. I MWS visade användning under 5 år av kombinerade (sekventiell eller kontinuerlig) HRT ingen ökad risk för endometrie-cancer (Riskförhållande på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT associeras med en 1,3 – 3 gånger högre relativ risk för venös tromboembolism (VTE), t. ex. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten är mest sannolik under det första året HRT används (se avsnitt 4.4). Resultat från WHI studien visas nedan:

WHI studien – antalet extra fall av VTE under 5-års användning

Åldersspann (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placebo-armen under 5 years	Risk ratio & 95 % CI	Antal extra fall per 1000 HRT användare under 5 år

Enbart östrogen - Oralt***			
50 - 59	7	1.2 (0.6 - 2.4)	1 (-3 - 10)
Östrogen-gestagen i kombination - Oralt			
50 - 59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

*** Studie av kvinnor utan livmoder.

Risk för kranskärslsjukdom

Risken för kranskärslsjukdom är något ökad hos kvinnor över 60 år som använder östrogen- gestagen i kombination. (se avsnitt 4.4)

Risk för stroke

Användning av enbart östrogen och kombinerad östrogen-gestagen HRT har associerats med en upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke ökar inte under användning av HRT.

Den relativa risken är beroende av ålder och behandlingstid, men eftersom den absoluta risken är starkt åldersberoende kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka, se avsnitt 4.4.

US WHI studies combined - additional risk of ischaemic stroke** over 5 years' use**

Åldersspann (år)	Incidens per 1000 kvinnor i placebo-armen under 5 år	Risk ratio & 95 % CI	Antal extra fall per 1000 HRT användare under 5 år
50 - 59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1 - 5)

**** Ingen skillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom
- Hudförändringar såsom kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum och vaskulär purpura
- Trolig demens i åldern över 65 år (se avsnitt 4.4)
- torra ögon
- förändring i tårvätskans komposition.

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom vid överdosering med orala östrogener är bröstömhet, illamående, kräkningar och/eller metrorragi. Överdoser av progestogener kan leda till nedstämdhet, trötthet, akne och hirsutism. Behandling bör vara symptomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gestagener i kombination med estrogener ATC-kod: G03FA01

Östrogen och gestagen för kontinuerlig kombinerad substitutionsbehandling (HRT).

Estradiol: Det aktiva innehållsämnet, syntetiskt 17β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Noretisteronacetat: Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och cancer om det ges ensamt. Gestagentillägg reducerar avsevärt den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Resultat från kliniska studier

Cliovelle är bioekvivalent med referenstabletter innehållande 1 mg estradiol/0,5 mg noretisteronacetat, vilket visats i kliniska studier.

- Lindring av östrogenbristsymtom och blödningsmönster
Lindring av menopausala symtom uppnås under behandlingens första veckor.

Cliovelle är ett preparat för kombinerad kontinuerlig HRT som ges i avsikt att undvika regelbundna bortfallsblödningar, som förekommer vid cyklisk eller sekventiell HRT. Amenorré rapporterades hos 90 % av kvinnorna under behandlingsmånaderna 9-12.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning förekom hos 27 % av kvinnorna under de första tre månaderna och hos 10 % under behandlingsmånaderna 10-12.

- Förebyggande av osteoporos
Östrogenbrist under menopaus innebär en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Effekten av östrogen på benmineraldensiteten är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Efter 2 års behandling med 1mg estradiol/0,5 mg noretisteronacetat var medelökningen från basnivån av benmineraldensiteten (BMD) i ländryggen 3,8 % (95 % konfidensintervall 2,8 % till 4,9 %) i en publicerad studie och 6,4 % (3,8 % till 6,9 %) i en annan publicerad studie. Den procentuella andelen kvinnor som bibehöll eller ökade BMD i ländryggen under behandlingstiden var 87 % i en studie.

Tabletter med 1 mg estradiol/0,5 mg noretisteronacetat hade även effekt på BMD i höften. Ökningen från basnivån i lårbenshalsen efter 2 år var $1,8 \% \pm 4,1 \%$ (medelvärde \pm SD, $p < 0,05$ jämfört med basnivån) i en studie, men bara 0,7 % (95 % konfidensintervall -1,3 % till 2,8 %, $p < 0,18$ jämfört med basnivån) i en annan studie, dock påvisades en medelökning av BMD i höften efter 2 år på 3,3 % (1,7 % till 5,0 %, $p < 0,001$ jämfört med basnivån).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Estradiolvalerat

Eftersom estradiolvalerat snabbt spjälkas i tunntarmen, i tunntarmslemhinnan och i levern motsvarar

dess farmakokinetiska egenskaper dem hos peroralt intagen estradiol.

Estradiol tas snabbt och fullständigt upp från magtarmkanalen efter peroral tillförel. Maximal plasmakoncentration uppnås i allmänhet 5–8 timmar efter intag. Halveringstiden i plasma är omkring 12–14 timmar. Estradiol cirkulerar i blodet bundet till SHBG (37 %) och albumin (61 %), medan endast 1–2 % är obundet. Metabolismen av estradiol sker företrädesvis i levern och tunntarmen men även i målorganen. Estradiol omvandlas framför allt till estron och estriol. Dessa utsöndras till gallan och genomgår ett enterohepatiskt kretslopp och ytterligare nedbrytning, innan de avges med urinen (90–95 %) som biologiskt inaktiva glukuronid- och sulfatkonjugat eller med feces (5–10 %) till stor del okonjugerade.

Noretisteronacetat

Noretisteronacetat (NETA) absorberas från magtarmkanalen, och dess effekt varar i minst 24 timmar. Maximal blodkoncentration uppnås i allmänhet 1–4 timmar efter peroral tillförel.

Noretisteronacetat genomgår first pass effekt och omvandlas till noretisteron, som sedan metaboliseras och utsöndras, huvudsakligen via urinen, som glukuronid- och sulfatkonjugat. Ungefär 97 % ometaboliserat norethisteron i serum är proteinbundet. Därav är 61 % bundet till albumin och 36 % till SHBG. Halveringstiden för ometaboliserat norethisteron i plasma är i genomsnitt 10,15 timmar (SD ± 5,46).

Bioekvivalens visades i en studie som genomfördes med Cliovelle samt referenstabletter innehållande 1 mg estradiol/0,5 mg noretisteronacetat.

Efter intag av en engångsdos Cliovelle var det aritmetiska genomsnittsvärdet för C_{max} 5,23 (SD ± 2,26) ng/ml för norethisteron och 21,6 (SD ± 8,9) pg/ml för estradiol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten av östrogener är låg. På grund av den stora skillnaden mellan djurarter och mellan djur och människor har prekliniska resultat begränsat värde som underlag vid förutsägelse av effekt på människa.

Djurstudier har visat embryofetala effekter av estradiol eller estradiolvalerat redan vid relativt låga doser; urogenitala missbildningar och feminisering av manliga foster observerades.

I likhet med andra gestagener orsakar noretisteron virilisering av kvinnliga foster i råttor och apa. Vid höga doser noretisteron observerades embryofetala effekter.

Långvarig kontinuerlig administrering av naturliga och syntetiska östrogener hos vissa djurarter ökade frekvensen av karcinom i bröst, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever. Långvarig kontinuerlig administrering av noretisteron hos vissa djurarter ökade frekvensen av tumörer i hypofys och äggstockar hos honor och i lever och bröst hos hanar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kopovidon
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/PVDC/aluminium. Kalenderblisterförpackningar med 28 och 84 tabletter.

Blisterförpackningar med 30 och 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistrasse 2
D – 12277 Berlin
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.04.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 09.06.2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.01.2024