

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. Hjälppämne 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 administreringssätt

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.

Administreringssätt

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 bildapparat, 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 Clivelle:

- Uterusmyom eller endometrios
- 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
- Otskleros

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 endometriecancer 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 belägg 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 åderbråck 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 tyreoidabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidahormon, 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 tyroideahormon ligger på en acceptabel nivå.

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

Hepatit C

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel.

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fick några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. 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

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel.

Direktverkande antivirala läkemedel och läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol

Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, och ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, hade en förekomst av ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med följande kombinationsbehandlingar: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (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 "Reproduktionso rgan och bröstkörtel"			
Immun-systemet			Överkänslighet, se även "Hud och subkutan vävnad"		Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Vätskeretention, se även "Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället"			
Psykiatriska tillstånd		Depression eller förvärrad depression	Nervositet		
Centrala och perifera nervsystemet		Migrän eller förvärrad migrän, huvudvärk			
Blodkärl			Ytlig tromboflebit	Lungemboli,venös tromboembolism	
Magtarm-kanalen		Illamående	Smärtor, spändhet eller obehagkänslor i buken Gaser/uppkördhet		
Hud och subkutan vävnad			Hirsutism eller acne, alopeci, urtikaria eller klåda		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Ryggsmärtor	Benkramper		
Reproduk-tionsorgan och bröstkörtel	Vaginalblödning, bröstsmärtor/ ömhet	Bröstförstoring/ ödem, uterin fibroid eller förstora d eller återkommande uterin fibroid			

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifera ödem			
Undersökningar och provtagningar		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
* 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.			

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 cancerPostmenopausal 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)).

Ovarial cancer (Äggstockscancer)

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

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarial cancer 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 ovarial cancer 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 kranskärlssjukdom

Risken för kranskärlssjukdom 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).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

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 17 β -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 % ± 4,1 % (medelvärde ± 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 tunntarmsslemhinnan och i levern motsvarar dess farmakokinetiska egenskaper dem hos peroralt intagen estradiol.

Estradiol tas snabbt och fullständigt upp från magtarmkanalen efter peroral tillförsel. 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 tillförsel.

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 ($SD \pm 5,46$).

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 aritmetriska genomsnittsvärdet för $C_{\max}$ 5,23 ($SD \pm 2,26$) ng/ml för norethisteron och 21,6 ($SD \pm 8,9$) 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 människor.

Djurstudier har visat embryoletala 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 embryoletala 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

20836

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2006-02-03
Datum för den senaste förnyelsen: 2011-02-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-07