

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cliovelle 1 mg / 0,5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 1 mg estradiolu w postaci walerianianu estradiolu (*Estradioli valeras*) i 0,5 mg octanu noretysteronu (*Norethisteroni acetat*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 65,78 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe, płaskie tabletki, o średnicy 6 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet w co najmniej rok po menopauzie.

Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, u których stwierdza się podwyższone ryzyko złamań w przyszłości oraz nietolerancję lub przeciwwskazanie do stosowania innych produktów leczniczych zalecanych do zapobiegania osteoporozie.

Brak jest szerszych doświadczeń w zakresie stosowania leku u kobiet w wieku ponad 65 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cliovelle jest preparatem przeznaczonym do ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą. Stosuje się jedną tabletkę na dobę, bez przerwy, najlepiej o tej samej porze dnia.

Przy rozpoczynaniu i kontynuacji leczenia w przypadku zwalczania objawów postmenopauzalnych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku przez możliwie

najkrótszy czas (patrz również punkt 4.4).

Jeśli po 3 miesiącach leczenia nie stwierdza się ustąpienia objawów w stopniu zadowalającym, należy rozważyć stosowanie produktu złożonego w większej dawce.

U kobiet, u których miesiączka nie występuje i nieotrzymujących HTZ lub u kobiet, które zmieniają dotychczasowy produkt złożony stosowany w sposób ciągły w ramach HTZ można rozpoczynać przyjmowanie Cliovelle w dowolnym dniu. Przy przechodzeniu z terapii sekwencyjnej należy rozpocząć przyjmowanie Cliovelle natychmiast po zakończeniu krwawienia z odstawienia.

Jeśli pacjentka zapomni zażyć tabletkę, może wziąć ją w ciągu 12 godzin od godziny jej zwykłego przyjmowania; w innym przypadku tabletkę taką należy wyrzucić. Pominięte dawki mogą zwiększyć prawdopodobieństwo krwawienia w środku cyklu i plamienia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Rak piersi rozpoznany, podejrzewany lub w wywiadzie.
- Złośliwy nowotwór estrogenozależny (np. rak endometrium) rozpoznany lub podejrzewany.
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych.
- Nieleczona hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy.
- Przebyta lub aktualna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej).
- Rozpoznane zaburzenia zakrzepowe rozpoznane (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4).
- Czynna lub ostatnio przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego).
- Ostra choroba wątroby lub przebyta choroba wątroby, do czasu gdy wyniki prób wątrobowych nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Porfiria.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Do leczenia objawów postmenopauzalnych terapię HTZ powinno się podejmować jedynie wtedy, gdy te objawy wpływają niekorzystnie na jakość życia. We wszystkich przypadkach co najmniej raz w roku należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści z leczenia do ryzyka i kontynuować HTZ jedynie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Dowody świadczące o ryzyku związanym z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Jednak, z uwagi na niski poziom bezwzględnego ryzyka u młodszych kobiet, równowaga korzyści i ryzyka dla tej grupy kobiet może być korzystniejsza.

#### Wstępne/kontrolne badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem HTZ należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski, w tym rodzinny. Badanie przedmiotowe (uwzględniające miednicę i piersi) należy przeprowadzić z uwzględnieniem danych z wywiadu oraz przeciwwskazań i środków ostrożności dotyczących stosowania.

W trakcie leczenia zaleca się okresowe badania kontrolne, dostosowując ich częstość i rodzaj do konkretnego przypadku. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki o zmianach dostrzeżonych w obrębie piersi (patrz niżej - "Rak piersi"). Należy przeprowadzać badania diagnostyczne, w tym odpowiednie obrazowanie, np. mammografię, zgodnie z aktualnie przyjętą praktyką badań przesiewowych, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb klinicznych.

#### Stany wymagające nadzoru

Pacjentka wymaga ścisłego nadzoru, jeśli któryś z niżej wymienionych stanów występuje obecnie lub występował w przeszłości i/lub uległ pogorszeniu w trakcie ciąży lub poprzedniej terapii hormonalnej. Należy mieć na względzie fakt, że choroby te mogą nawrócić lub zaostrzyć się podczas przyjmowania Cliovelle; w szczególności:

- Mięśniak gładki (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz rozdział "Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa");
- Czynniki ryzyka nowotworów estrogenozależnych, np. występowanie raka piersi u krewnych w pierwszej linii;
- Nadciśnienie;
- Choroby wątroby (np. gruczolak wątroby);
- Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez takich powikłań;
- Kamica żółciowa;
- Migrena lub (silne) bóle głowy;
- Toczeń rumieniowaty układowy (SLE);
- Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy w wywiadzie (patrz niżej rozdział "Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy");
- Padaczka;
- Astma;
- Ostosklerozę.

#### Wskazania do natychmiastowego odstawienia leku:

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz w następujących sytuacjach:

- Żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby;
- Znaczny wzrost ciśnienia krwi;
- Pojawienie się bólów głowy typu migrenowego;
- Ciąża.

### Hiperplazja i rak trzonu macicy

U kobiet z nieuszkodzoną macicą ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka trzonu macicy zwiększa się przy podawaniu przez dłuższy czas samych estrogenów. Odnotowany wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium wśród kobiet przyjmujących wyłącznie estrogeny jest od 2- do 12-krotnie większy w porównaniu z kobietami nie przyjmującymi estrogenów, zależnie od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia ryzyko może nadal być zwiększone przez co najmniej 10 lat. Dodawanie progestagenu cyklicznie przez co najmniej 12 dni w miesiącu/28-dniowym cyklu lub ciągle złożona terapia estrogenowo-progestagenowa u kobiet z zachowaną macicą zapobiega zwiększeniu ryzyka związanego z HTZ opartą wyłącznie na estrogenie.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia i (lub) plamienia w trakcie cyklu. Jeśli krwawienia lub plamienia wystąpią po pewnym czasie od rozpoczęcia leczenia lub jeśli utrzymują się mimo odstawienia leku, należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym biopsję endometrium, aby wykluczyć nowotwór złośliwy endometrium.

### Rak piersi

Wszystkie dowody wskazują na podwyższone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzenie estrogen-progestagen i prawdopodobnie również przy HTZ opartej wyłącznie na estrogenie, zależnie od okresu stosowania HTZ.

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa

Randomizowane, kontrolowane badanie z zastosowaniem placebo, Badanie WHI (Women's Health Initiative) oraz badania epidemiologiczne zgodnie wykazały podwyższenie ryzyka raka piersi u kobiet stosujących w ramach HTZ skojarzenie estrogen-progestagen, które staje się dostrzegalne po około 3 latach (patrz punkt 4.8).

HTZ oparta wyłącznie na estrogenie

Badanie WHI nie wykazało zwiększenia ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących HTZ opartą wyłącznie na estrogenie. Badania obserwacyjne wykazały głównie

niewielki wzrost ryzyka zdiagnozowanego raka piersi, które jest znacznie niższe niż ryzyko u osób przyjmujących skojarzenie estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Zwiększone ryzyko występuje przez okres kilku lat stosowania terapii, jednak w ciągu kilku (w większości przypadków pięciu) lat po zakończeniu leczenia wraca do poziomu wyjściowego.

HTZ, a zwłaszcza leczenie skojarzone estrogen-progestagen, zwiększa mammograficzną gęstość piersi, co może wpływać niekorzystnie na możliwość radiologicznej diagnozy raka piersi.

### Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi. Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻCHZZ)

HTZ wiąże się z 1,3- do 3-krotnym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻCHZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Bardziej prawdopodobne jest wystąpienie choroby w pierwszym roku stosowania HTZ niż w latach późniejszych (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z rozpoznanymi stanami zakrzepowymi mają zwiększone ryzyko ŻCHZZ, zaś HTZ może to ryzyko zwiększyć. Dlatego też HTZ nie jest wskazana w przypadku takich pacjentek (patrz punkt 4.3)

Ogólnie uznane czynniki ryzyka ŻCHZZ obejmują przyjmowanie estrogenów, starszy wiek, poważniejsze zabiegi operacyjne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), ciąża / okres po porodzie, toczeń rumieniowaty układowy oraz rak. Nie ma zgodnej opinii co do ewentualnego wpływu żyłaków na wystąpienie ŻCHZZ.

Podobnie jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym, należy podjąć profilaktykę w celu uniknięcia pooperacyjnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowaną operacją, zaleca się odstawienie HTZ na 4 do

6 tygodni przed zabiegiem. Terapię należy podjąć ponownie dopiero wtedy, gdy pacjentka odzyska pełną zdolność poruszania się.

U pacjentek bez ŻCHZZ w wywiadzie, ale posiadających krewnych w pierwszej linii z zakrzepicą w młodym wieku w wywiadzie, można wykonać badanie przesiewowe po dokładnym poradnictwie dotyczącym ograniczeń tego badania (badanie przesiewowe rozpoznaje jedynie część zmian zakrzepowych). HTZ jest przeciwwskazana, w przypadku wykrycia zmiany zakrzepowej niezależnej od zakrzepicy u członków rodziny, lub gdy zmiana jest poważna (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C lub połączenie zmian) (patrz punkt 4.3).

U kobiet stosujących leczenie przewlekłe środkami przeciwkrzepliwymi wymaga się dokładnego przeanalizowania korzyści i ryzyka ze stosowania HTZ.

Jeśli żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpi po rozpoczęciu HTZ, produkt należy odstawić. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku stwierdzenia ewentualnych objawów zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (np. bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

### Choroba wieńcowa

Randomizowane kontrolowane badania kliniczne nie dają dowodów na ochronę przed zawałem mięśnia sercowego u kobiet z występującą chorobą wieńcową lub bez, które otrzymują skojarzenie estrogen-progestagen lub HTZ opartą wyłącznie na estrogenie.

#### Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

Ryzyko względne wystąpienia choroby wieńcowej w czasie złożonej HTZ estrogenowo-progestagenowej jest nieznacznie zwiększone. Z uwagi na to, że początkowe ryzyko bezwzględne wystąpienia choroby wieńcowej zależy od wieku, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia choroby wieńcowej w wyniku stosowania terapii estrogen-progestagen jest bardzo niska u zdrowych kobiet w okresie przed menopauzą, jednak będzie wzrastać wraz z wiekiem.

#### Terapia oparta wyłącznie na estrogenie

Wyniki randomizowanego kontrolowanego badania nie wykazały zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej u kobiet po histerektomii stosujących terapię opartą wyłącznie na estrogenie.

### Udar niedokrwienny

Złożona terapia estrogen-progestagen i terapia oparta wyłącznie na estrogenie związane są

z 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko względne nie zmienia się wraz z wiekiem lub z czasem po menopauzie. Jednak z uwagi na to, że ryzyko wyjściowe udaru jest zależne od wieku, ogólne ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ będzie wrastać wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

#### Inne uwarunkowania

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie, dlatego pacjentki z zaburzeniami czynności serca i nerek powinny być pod ścisłą obserwacją.

Pacjentki z wcześniej występującą hipertrójglicydemią we krwi powinny być poddane ścisłej obserwacji w trakcie estrogenowej terapii zastępczej lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ przy terapii estrogenowej u kobiet w takim stanie obserwowano rzadkie przypadki znacznego zwiększenia stężenia trójglicerydów prowadzące do zapalenia trzustki.

Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG), co prowadzi do zwiększenia ogólnego stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego jako poziom jodu związanego z białkiem (PBI), poziom T4 (metoda kolumnowa lub badanie radioimmunologiczne RIA) oraz poziom T3 (badanie RIA). Zmniejsza się wychwyty na żywicy T3, co odznacza się zwiększeniem stężeń TBG. Stężenie wolnych hormonów T4 i T3 pozostaje niezmiennione. Może być również zwiększone stężenie innych wiążących białek w surowicy, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co prowadzi odpowiednio do zwiększenia stężenia kortykosteroidów i steroidów płciowych we krwi. Stężenia wolnych lub biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmiennione. Stężenie innych białek osocza może również ulec zwiększeniu (substrat angiotensynogenu/reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

U pacjentek, u których wymagana jest terapia zastępcza hormonem tarczycy powinno się regularnie monitorować czynności tarczycy w czasie HTZ w celu upewnienia się, że poziomy hormonu tarczycy pozostają w normie.

Estrogeny mogą mieć wpływ na zaostrzenie objawów obrzęku naczynioruchowego, szczególnie u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Istnieją dowody na zwiększenie ryzyka wystąpienia demencji u kobiet podejmujących terapię ciągłą złożoną lub HTZ opartą wyłącznie na estrogenie w wieku powyżej 65 lat.

Tabletki Clivelle zawierają laktozę jednowodną. Nie powinny ich otrzymywać pacjentki z

rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może zwiększać się przy równoczesnym stosowaniu substancji indukujących enzymy metabolizujące leki, zwłaszcza enzymy cytochromu P450 - np. leków przeciwdrgawkowych (m.in. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leków przeciwzakaznych (m.in. ryfampicyna, newirapina, efawirenz). Rytonawir, telaprewir i nelfinawir, choć są silnymi inhibitorami, stosowane w skojarzeniu z hormonami steroidowymi wykazują działanie pobudzające. Metabolizm estrogenów i progestagenów mogą też pobudzać preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

W aspekcie klinicznym, zwiększony metabolizm estrogenów i progestagenów może prowadzić do pogorszenia ich działania oraz zmian profilu krwawień.

Leki hamujące działanie enzymów mikrosomalnych wątroby, metabolizujących leki, np. ketokonazol, mogą zwiększać stężenie substancji czynnych Cliovelle w organizmie.

Towarzyszące podawanie cyklosporyny może powodować zwiększone stężenie cyklosporyny, kreatyniny i transaminazy we krwi, w wyniku zmniejszonego metabolizmu cyklosporyny w wątrobie.

Dodatkowo przyjmowane doustne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol znacznie obniżają stężenia lamotryginy w osoczu krwi. Podobne interakcje z lamotryginą mogą zachodzić przy hormonalnej terapii zastępczej zawierającej estradiol.

Terapia estrogenowa może mieć wpływ na niektóre badania laboratoryjne, jak np. test tolerancji glukozy lub czynności tarczycy.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Cliovelle nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli ciąża pojawi się w trakcie przyjmowania Cliovelle, terapię należy natychmiast przerwać.

Z klinicznego punktu widzenia dane uzyskane z ograniczonej liczby ciąż poddanych działaniu octanu noretisteronu nie wykazały żadnego działania niepożądanego na płód. W przypadku stosowania dawki większej niż ta zwykle stosowana w środkach



antykoniecznych i preparatach do hormonalnej terapii zastępczej obserwowano maskulinizację płodów żeńskich. Wyniki większości dotychczasowych badań epidemiologicznych dotyczących przypadkowego narażenia płodu na działanie estrogenów i progestagenów w skojarzeniu nie wskazują na działanie teratogenne czy fetotoksyczne.

#### Karmienie piersią

Cliovelle nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cliovelle nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstszym działaniem niepożądanym odnotowanym w badaniach klinicznych z walerianianem estradiolu i octanem noretysteronu było krwawienie z pochwy i ból/tkliwość gruczołów sutkowych, odnotowane u około 10-20% pacjentek. Krwawienie występuje zwykle w pierwszych miesiącach terapii. Bolesność piersi znika zazwyczaj po kilku miesiącach. W poniższej tabeli podano wszystkie działania niepożądane obserwowane w trakcie randomizowanych badań klinicznych, częściej w grupie przyjmującej walerianian estradiolu i octan noretysteronu niż placebo i uznanym możliwym związku z terapią.

Obserwowane działania niepożądane są uporządkowane w oparciu o malejącą częstotliwość występowania w klasyfikacji układów i narządów.

W każdej grupie częstotliwości, niepożądane działania leku przedstawiono w kolejności od najbardziej do najmniej poważnego.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do ≤ 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do ≤ 1/1000	Bardzo rzadko ≤ 1/10000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza lub zapalenie pochwy, patrz również "Zaburzenia układu rozrodczego i			

		piersi"			
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, patrz również "Schorzenia skóry i tkanki podskórnej"		Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymanie płynów, patrz również "Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania"			
Zaburzenia psychiczne		Depresja lub pogłębienie depresji	Nadmierna pobudliwość, stany wzmożonej nerwowości		
Zaburzenie układu nerwowego		Migrena lub wzmocnienie stanów migrenowych, bóle głowy			
Zaburzenia naczyniowe			Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	Zatorowość płucna, zakrzepica żył	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	Bóle, uczucie ucisku i dyskomfort w brzuchu, wzdęcia, gazy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Hirsutyzm, trądzik, łysienie, pokrzywka lub świąd		
Zmiany mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców	Skurcze mięśni kończyn dolnych		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok z pochwy, bolesność lub tkliwość piersi	Obrzęk lub powiększenie piersi włókniaki macicy, lub nawracające p włókniak macicy			
Zaburzenia ogólne i wpływ na błony śluzowe		Obrzęki obwodowe			
Badania ogólne		Zwiększenie masy ciała			

## Rak piersi

Odnotowano do dwukrotnie zwiększonego ryzyka raka piersi zdiagnozowanego u kobiet przyjmujących złożoną terapię estrogen-progestagen przez okres więcej niż 5 lat.

Jakiegokolwiek zwiększone ryzyko u pacjentek stosujących terapię opartą wyłącznie na estrogenie jest znacznie niższe niż ryzyko u pacjentek stosujących skojarzenie estrogen-progestagen.

Poziom ryzyka zależny jest od czasu trwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Przedstawiono wyniki dużego randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo (badanie WHI) i dużego badania epidemiologicznego (MWS).

### **Badanie Million Women Study – Szacowane ryzyko dodatkowe raka piersi po 5 latach stosowania**

Zakres wieku	Dodatkowe przypadki na 1000 pacjentek nie stosujących HTZ po 5 latach*	Wskaźnik ryzyka & 95% CI <sup>#</sup>	Dodatkowe przypadki na 1000 pacjentek stosujących HTZ po 5 latach (95% CI)
HTZ oparta wyłącznie na estrogenie			
<u>50-65</u>	<u>9-12</u>	<u>1,2</u>	<u>1,2 (0-3)</u>
Złożona terapia estrogen-progestagen			
<u>50-65</u>	<u>9-12</u>	<u>1,7</u>	<u>6 (5-7)</u>
<sup>#</sup> Wskaźnik ryzyka ogólnego. Wskaźnik ryzyka nie jest stały i będzie wzrastać wraz z przedłużonym czasem trwania leczenia. Uwaga: Z uwagi na to, że podstawowa częstość występowania raka piersi różni się w krajach UE, liczba dodatkowych przypadków wystąpienia raka piersi będzie się również proporcjonalnie zmieniać.			

\* Wartości zgodne z wskaźnikiem podstawowej częstości występowania choroby w krajach rozwiniętych.

### **Amerykańskie badanie WHI – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania**

Zakres wieku	Częstość na 1000 kobiet w grupie placebo po 5 latach	Wskaźnik ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach (95% CI)
HTZ oparta wyłącznie na estrogenie CEE			
<u>50-79</u>	<u>21</u>	<u>0,8 (0,7-1,0)</u>	<u>-4 (-6-0)**</u>
Terapia estrogen & progestagen CEE+MPA***			

50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

\*\* Badanie WHI u kobiet bez macicy, które nie wykazało zwiększenia ryzyka raka piersi.

\*\*\* Gdy badaniu poddano kobiety, które nie stosowały HTZ przed rozpoczęciem badania, nie odnotowano widocznego zwiększonego ryzyka w ciągu pierwszych 5 lat leczenia: po 5 latach ryzyko było wyższe niż u kobiet nie stosujących terapii.

### Rak endometrium

U kobiet w okresie pomenopauzalnym z zachowaną macicą

Ryzyko raka endometrium wynosi około 5 przypadków na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą nie stosujących HTZ. U kobiet z zachowaną macicą, stosowanie HTZ opartej wyłącznie na estrogenie jest niewskazane, gdyż zwiększa ona ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4). W zależności od czasu trwania terapii opartej wyłącznie na estrogenie i dawkach estrogeny, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych wynosi od 5 do 55 więcej zdiagnozowanych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku 50-65 lat. Dodanie progestagenu do terapii estrogenowej przez co najmniej 12 dni w cyklu może zapobiec zwiększeniu tego ryzyka. W badaniu Million Women Study stosowanie przez 5 lat złożonej (następczej lub ciągłej) HTZ nie zwiększyło ryzyko raka endometrium (RR – 1,0 (0,8 – 1,2)).

### Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4). Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

### Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ wiąże się z 1,3- do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem względnym wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻCHZZ), tj. zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej. Wystąpienie takiej choroby jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).

Przedstawiono wyniki badania WHI:

### **Amerykańskie badanie WHI – dodatkowe ryzyko ŻCHZZ po 5 latach stosowania**

Zakres wieku	Częstość na 1000 kobiet w grupie placebo po 5 latach	Wskaźnik ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
HTZ oparta wyłącznie na estrogenie *			
<u>50-79</u>	<u>7</u>	<u>1,2 (0,6-2,4)</u>	<u>1 (-3-10)</u>
Doustna złożona terapia estrogen-progestagen			
<u>50-79</u>	<u>4</u>	<u>2,3 (1,2-4,3)</u>	<u>5 (1-13)</u>

\* Badanie u kobiet bez macicy.

#### Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u pacjentek stosujących złożoną HTZ estrogen-progestagen w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

#### Ryzyko udaru niedokrwiennego

Stosowanie terapii estrogenowej i terapii estrogen-progestagen wiąże się z 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem względnym udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

To ryzyko względne zależne jest od wieku i czasu trwania leczenia, jednak z uwagi na to, że ryzyko wyjściowe zależne jest od wieku, ogólne ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ będzie wzrastać wraz z wiekiem, patrz punkt 4.4.

#### **Amerykańskie złożone badanie WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego\* po 5 latach stosowania**

Zakres wieku	Częstość na 1000 kobiet w grupie placebo po 5 latach	Wskaźnik ryzyka & 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
<u>50-59</u>	<u>8</u>	<u>1,3 (1,1-1,6)</u>	<u>3 (1-5)</u>

\* W badaniu nie dokonano rozróżnienia na udar niedokrwienny od krwotoczny.

Do innych działań niepożądanych obserwowanych w związku z terapią estrogenowo-progestagenową należą:

- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień

- guzowaty i plamica naczyniowa.
- Możliwa demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).
  - Suche oczy.
  - Zmiany w składzie filmu łzowego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania doustnych estrogenów obejmują bolesność piersi, nudności, wymioty i (lub) krwawienie maciczne. Przedawkowanie progestagenów może prowadzić do obniżenia nastroju, zmęczenia, trądziku i nadmiernego owłosienia. Należy zastosować leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty złożone.

Kod ATC: G03FA01.

Estrogen i progestagen do ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

Estradiol: substancja czynna, syntetyczny 17-beta estradiol, jest pod względem chemicznym i biologicznym identyczny z endogennym estradiolem ludzkim. Wyrównuje niedobory wytwarzania estrogeny u kobiet w okresie menopauzy oraz łagodzi objawy menopauzy.

Estrogeny zapobiegają ubytkom gęstości mineralnej kości występującym po menopauzie lub wycięciu jajników.

Octan noretysteronu: Ponieważ estrogeny pobudzają wzrost endometrium, stosowanie samych estrogenów zwiększa ryzyko wystąpienia hiperplazji i raka endometrium. Dodatek

progestagenu wydatnie zmniejsza powodowane przez estrogen ryzyko wystąpienia hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

#### Informacje z badań klinicznych

Cliovelle jest biorównoważny tabletkom porównawczym zawierającym 1 mg estradiolu/ 0,5 mg octanu norethisteronu, dla których istnieją dane z badań klinicznych.

- Osłabienie objawów niedoboru estrogenów i krwawienie

Osłabienie objawów menopauzalnych osiągnięto w ciągu pierwszych paru tygodni leczenia. Cliovelle jest preparatem do ciągłej złożonej terapii HTZ, stosowanym w przypadku, gdy chce się uniknąć występowania regularnych krwawień z odstawienia, występujących z odstawienia w przypadku sekwencyjnej lub cyklicznej HTZ.

Brak miesiączki zaobserwowano u 90% kobiet między 9 a 12 miesiącem leczenia.

Nieregularne krwawienie i plamienie miesiączkowe lub tylko to ostatnie wystąpiło u 27% kobiet w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia a u 10% kobiet, pomiędzy 10 a 12 miesiącem leczenia.

- Zapobieganie osteoporozie

Niedobór estrogenów w momencie wystąpienia menopauzy oznacza zwiększony obrót kostny i ubytki masy kostnej. Działanie estrogenów w zakresie zwiększania gęstości składników mineralnych kości zależy od wielkości dawki. Przyjmuje się, że działanie takie trwa tak długo, jak trwa terapia. Po zakończeniu HTZ ubytek masy kostnej wraca z czasem do poziomu obserwowanego u kobiet nie stosujących HTZ.

Wyniki badania WHI i metaanalizy innych badań wskazują, że terapia HTZ przy użyciu samych estrogenów lub w skojarzeniu z progestagenami, stosowana u zdrowych kobiet zmniejsza ryzyko złamań szyjki kości udowej i kręgow oraz innych złamań na tle osteoporozy. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet o małej gęstości mineralnej kości i (lub) z rozpoznaną osteoporozą. Dowody na to są jednak ograniczone.

Po dwuletnim okresie leczenia przez podawanie 1 mg estradiolu / 0,5 mg octanu noretysteronu średni wzrost gęstości składników mineralnych kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 3,8% (na poziomie ufności 95% od 2,8% do 4,9% w jednym z opublikowanych badań oraz 6,4% (3,8% do 6,9%) w innym opublikowanym badaniu. Procentowy udział kobiet, u których BMD w strefie lędźwiowej kręgosłupa w czasie leczenia utrzymał się na niezmiennym poziomie lub też uległ wzrostowi w czasie leczenia w jednym z badań wyniósł 87%.

Tabletki zawierające 1 mg estradiolu / 0,5 mg octanu norethisteronu również wykazywały wpływ na BMD kości biodrowej. Stwierdzono, że wzrost w stosunku do wartości wyjściowej gęstości szyjki kości udowej po 2 latach leczenia wynosił  $1,8\% \pm 4,1\%$  (średnie

odchylenie standardowe)  $p < 0,05$  w porównaniu z poziomem wyjściowym) w jednym z badań, ale jedynie 0,7% (na poziomie ufności 95%) - 1,3% do 2,8%,  $p < 0,18$  w porównaniu z placebo) w innym badaniu, gdzie stwierdzono jednak, że średnia wartość BMD kości biodrowej traktowanej jako całość wzrosła o 3,3% po dwóch latach leczenia (1,7%,  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Walerianian estradiolu

Ponieważ walerianian estradiolu jest szybko rozkładany w jelicie cienkim, błonie śluzowej jelita i wątrobie, jego właściwości farmakokinetyczne odpowiadają właściwościom estradiolu podawanego doustnie.

Przy podaniu doustnym estradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany z układu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 5 do 8 godzin od spożycia. Okres półtrwania wynosi około 12 do 14 godzin. Estradiol krąży we krwi w postaci związanej z SHBG (37%) i albuminą (61%), a tylko 1-2% w postaci niezwiązanej. Metabolizm estradiolu ma głównie miejsce w wątrobie i jelicie, choć również w narządach docelowych. Estradiol jest przetwarzany przede wszystkim na estron i estriol. Są one wydzielane do żółci i uczestniczą w krążeniu jelitowo-wątrobowym gdzie są dalej rozkładane, po czym są wydalane z moczem (90-95%) w postaci biologicznie nieaktywnych koniugatów glukoronidów i siarczanów, bądź z kałem w postaci nieskoniugowanej (5-10%).

### Octan noretysteronu

Octan norethisteronu (NETA) jest wchłaniany z układu pokarmowego, a jego działanie trwa co najmniej 24 godziny. Maksymalne stężenie we krwi występuje po upływie ok. 1 do 4 godzin po przyjęciu doustnym. Octan noretysteronu podlega efektowi pierwszego przejścia, tworząc norethisteron, który podlega dalszemu metabolizmowi i eliminacji, głównie z moczem, w postaci koniugatów glukoronidów i siarczanów. Około 97% niezmetabolizowanego norethisteronu w surowicy wiąże się z białkami. Z tego 61% wiąże się z albuminą, a 36% - z SHBG. Okres półtrwania niezmetabolizowanego noretysteronu w osoczu wynosi średnio 10,15 godzin ( $SD \pm 5,46$ ).

Wykazano biorównoważność w badaniu oceniającym Cliovelle i tabletek produktu referencyjnego zawierających 1 mg estradiolu i 0,5 mg octanu noretysteronu. Po przyjęciu pojedynczej dawki średnia arytmetyczna  $C_{max}$  wynosiła 5,23 (odchylenie standardowe,  $SD \pm 2,26$ ) ng/ml dla noretysteronu i 21,6 ( $SD \pm 8,9$ ) pg/ml dla estradiolu.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie



Toksyczność ostra estrogenów jest mała ze względu na duże różnice między poszczególnymi gatunkami zwierząt oraz między zwierzętami a ludźmi, wyniki badań przedklinicznych mają ograniczoną wartość prognostyczną w odniesieniu do skutków dla organizmu ludzkiego.

Badania na zwierzętach wskazują, że estradiol lub walerianian estradiolu, nawet w stosunkowo małych dawkach są letalne dla zarodka; obserwowano uszkodzenia układu moczowo-płciowego i rozwój cech żeńskich u płodów męskich.

Podobnie jak inne progestageny, noretysteron powoduje u szczurów i małp wirylizację płodów żeńskich. Przy dużych dawkach noretysteronu obserwowano działanie letalne dla zarodka.

Długotrwałe stałe podawanie naturalnych i syntetycznych estrogenów u niektórych gatunków zwierząt zwiększa częstotliwość występowania raka piersi, macicy, szyjki macicy, pochwy, jąder i wątroby. Długotrwałe stałe podawanie noretisteronu u niektórych gatunków zwierząt zwiększa częstotliwość występowania guzów przysadki i jajników u osobników żeńskich oraz wątroby i piersi u osobników męskich.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz składników pomocniczych**

Kopowidon,  
Laktoza jednowodna,  
Magnezu stearynian,  
Skrobia kukurydziana.

### **6.2 Niezgodności**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych wymagań.

### **6.5 Rodzaj i wielkość opakowań**

Bliстер PP/PP lub PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowanie kalendarzykowe w blistrze zawierające 28 i 84 tabletek.

Wielkość opakowań : 30 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH

Rigistrasse 2

12277 Berlin, Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14066

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA**

13.08.2007/ 03.02.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.02.2016