


CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM


2007-07-23

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CLIOVELLE 1 mg / 0,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: laktoza 65,78 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe, płaskie tabletki, średnicy 6 mm.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w leczeniu objawów niedoboru estrogenów u kobiet 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 1 mg/0,5 mg tabletki 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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

najkrótszy okres czasu (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 nie otrzymujących HTZ lub u kobiet, które zmieniają dotychczasowy produkt stosowany w sposób ciągły złożony w ramach HTZ można rozpoczynać przyjmowanie Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletki w dowolnym dniu. Przy przechodzeniu z terapii sekwencyjnej należy rozpocząć przyjmowanie Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletki 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 idiopatyczna lub aktualna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej).
- Czynna lub ostatnio przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic (np. dławica piersiowa, zawał serca).
- Ostra choroba wątroby lub przebyta choroba wątroby, do czasu gdy wyniki prób wątrobowych nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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 regularne badania piersi i (lub) 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 1 mg/0,5 mg tabletki; w szczególności

- mięśniak gładki (włókniakomięśniaki macicy) lub endometrioza;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie lub czynniki zwiększające ryzyko ich wystąpienia (patrz rozdział "Żylna 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;
- otoskleroz.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia leku:

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

- żółtaczkę lub zaburzenia czynności wątroby;

- znaczny wzrost ciśnienia krwi;
- pojawienie się bólów głowy typu migrenowego;
- ciąża.

Hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy

Ryzyko wystąpienia hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy i raka endometrium zwiększa się przy podawaniu przez dłuższy czas samych estrogenów (patrz punkt 4.8). Dodawanie progestagenu przez co najmniej 12 dni w każdym cyklu u kobiet z zachowaną macicą zmniejsza to ryzyko w sposób istotny.

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

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie, Badanie WHI (Women's Health Initiative) oraz badania epidemiologiczne, w tym Badanie MWS (Million Women Study) wykazały podwyższenie ryzyka raka piersi u kobiet przyjmujących w ramach HTZ estrogeny, skojarzenie estrogen-progestagen lub tibolon przez kilka lat (patrz punkt 4.8). W przypadku każdej terapii HTZ ryzyko uwidacznia się po kilku latach stosowania i zwiększa się wraz z długością czasu przyjmowania leku; w ciągu kilku (najwyżej pięciu) lat od zaprzestania terapii ryzyko zmniejsza się jednak do poziomu występującego u kobiet niestosujących takiej terapii.

W badaniu MWS stwierdzono, że względne ryzyko wystąpienia raka piersi przy podawaniu skoniugowanych estrogenów końskich (CEE) lub estradiolu (E2) wzrasta, jeśli dodatkowo wprowadza się (w sposób sekwencyjny lub ciągły) progestagen - niezależnie od jego typu. Brak jest dowodów na to, że sposób podawania leku może wpływać na poziom ryzyka.

W badaniu WHI ustalono, że podawanie w sposób ciągły złożony skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu (CEE + MPA) wiązało się z występowaniem raka piersi o nieco większych rozmiarach, który częściej dawał przerzuty do węzłów chłonnych niż w grupach otrzymujących placebo.

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

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻCHZZ)

HTZ wiąże się z podwyższeniem względnego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻCHZZ), tzn. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej. Wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego i badań epidemiologicznych wskazują na 2 - 3-krotny wzrost ryzyka u osób stosujących HTZ w porównaniu z osobami, które jej nie stosują. Szacuje się, że liczba przypadków ŻChZZ pojawiających się w okresie 5 lat u osób nie otrzymujących HTZ wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz 8 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że u zdrowych kobiet otrzymujących HTZ przez 5 lat liczba dodatkowych przypadków ŻChZZ w okresie 5-letnim wynosi od 2 do 6 (szacunek optymalny = 4) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat oraz od 5 do 15 (szacunek optymalny = 9) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Bardziej prawdopodobne jest wystąpienie choroby w pierwszym roku terapii niż w latach późniejszych.

Ogólnie uznane czynniki ryzyka ŻCHZZ obejmują dane z wywiadu indywidualnego lub rodzinnego, otyłość znacznego stopnia ($WMC > 30 \text{ kg/m}^2$) oraz toczeń rumieniowaty układowy (SLE). Nie ma zgodnej opinii co do ewentualnego wpływu żylaków na wystąpienie ŻCHZZ.

Podwyższone ryzyko ŻCHZZ występuje u pacjentek z ŻCHZZ w wywiadzie lub ze zdiagnozowaną skłonnością do zakrzepicy. W przypadku ustalenia w wywiadzie indywidualnym bądź rodzinnym zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył lub powtarzających się poronień samoistnych należy przeprowadzić badania diagnostyczne w celu wykluczenia skłonności do zakrzepicy. Stosowanie HTZ u takich pacjentek uznaje się za przeciwwskazane do momentu szczegółowej oceny objawów zaburzeń zakrzepowych lub rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego. Przed rozpoczęciem HTZ u kobiet przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć stosunek ryzyka i korzyści z terapii.

Ryzyko ŻCHZZ może być okresowo zwiększone przez długotrwałe unieruchomienie, rozległe urazy lub poważniejsze zabiegi operacyjne. Podobnie jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym, należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę występującej pooperacyjnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeżeli długotrwałe unieruchomienie jest związane z planowaną operacją, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej bądź operacją ortopedyczną kończyn dolnych, należy rozważyć odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed zabiegiem. Terapię należy podjąć ponownie dopiero wtedy, gdy pacjentka odzyska pełną zdolność poruszania się.

Jeśli żyłna 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 zakrzepowozatorowych (np. bolesny obrzęk nóg, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba wieńcowa

Randomizowane kontrolowane badania kliniczne nie dają dowodów na korzyści sercowo-naczyniowe wynikające ze stosowania ciągłej złożonej terapii CEE i MPA. Dwa badania kliniczne na dużą skalę (badanie WHI i HERS [Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study]) wskazują na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w pierwszym roku terapii, oraz brak ogólnych korzyści. Dla innych produktów stosowanych w HTZ istnieją bardzo ograniczone dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących ich wpływu na liczbę zachorowań i śmiertelność. Dlatego nie jest pewne czy wspomniane wyniki dotyczą również innych produktów stosowanych w HTZ.

Udar

Duże randomizowane badanie kliniczne (badanie WHI) wykazało, jako wynik drugorzędowy, zwiększone ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu u zdrowych kobiet w trakcie ciągłej złożonej terapii CEE i MPA. Szacuje się, że dla kobiet nie otrzymujących HTZ liczba przypadków udaru w okresie 5 lat wynosi około 3 na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat, oraz 11 na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Szacuje się, że dla kobiet przyjmujących skoniugowane estrogeny i MPA przez 5 lat, liczba dodatkowych przypadków wynosi od 0 do 3 (szacunek optymalny = 1) na 1000 kobiet w wieku 50-59 lat, oraz od 1 do 9 (szacunek optymalny = 4) na 1000 kobiet w wieku 60-69 lat. Nie wiadomo czy to zwiększone ryzyko dotyczy również innych produktów stosowanych w HTZ.

Rak jajnika:

Według niektórych badań epidemiologicznych, długotrwałe (co najmniej 5 - 10 lat) stosowanie przez kobiety po histerektomii HTZ opartej wyłącznie na estrogenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka jajników. Nie jest wiadomo, czy to ryzyko jest takie samo w przypadku długotrwałego stosowania złożonej HTZ.

Inne uwarunkowania:

Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie, dlatego pacjentki z zaburzeniami czynności serca i nerek powinny być pod ścisłą obserwacją. Pacjentki z krańcową niewydolnością nerek powinny być dokładnie obserwowane, ponieważ można oczekiwać, że taki stan spowoduje zwiększenie stężenia substancji czynnych Clivelle

1 mg/0,5 mg tabletki krążących w organizmie.

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

Estrogeny zwiększają stężenia 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 T3 na żywicy, co odznacza się zwiększeniem stężeń TBG. Stężenie wolnych hormonów T4 i T3 pozostaje niezmienione. 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 niezmienione. Stężenie innych białek osocza mogą również ulec zwiększeniu (substrat angiotensynogenu/reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

Brak jest rozstrzygających dowodów na poprawę funkcji poznawczych. Z badania WHI wynikają pewne ustalenia dotyczące zwiększenia ryzyka wystąpienia demencji u kobiet podejmujących terapię ciągłą złożoną CEE i MPA w wieku powyżej 65 lat. Nie jest wiadomo, czy ustalenia te dotyczą również młodszych kobiet po menopauzie i innych produktów HTZ.

Tabletki Cliovelle 1 mg/0,5 mg 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 znanych jako enzymy indukujące metabolizm leków, zwłaszcza enzymy cytochromu P450 - np. leków przeciwdrgawkowych (m.in. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) oraz leków przeciwwzakaźnych (m.in. ryfampicyna, newirapina, efawirenz). Rytonawir 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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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 1 mg/0,5 mg tabletki w organizmie.

4.6 Stosowanie podczas ciąży i laktacji

Ciąża

Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletki nie jest wskazany w czasie ciąży. Jeśli ciąża pojawi się w trakcie przyjmowania Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletki, terapię należy natychmiast przerwać.

Nieliczne dane dotyczące ciąży podczas terapii wskazują na szkodliwy wpływ noretysteronu na płód. Przy dawkach większych niż zwykle stosowane w antykoncepcji i HTZ 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.

Laktacja

Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletki nie jest wskazany w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak znanych skutków.

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.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100; \leq 1/10$	Niezbyst często $\geq 1/1000; < 1/100$	bardzo rzadko $\geq 1/10000; \leq 1/1000$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza lub zapalenie pochwy, patrz również "Zaburzenia układu rozrodczego i piersi"		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, patrz również "Alergiczne reakcje skóry i tkanki podskórnej"	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymanie płynów, patrz również "Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania"		
Zaburzenia psychiczne		Depresja lub pogłębienie depresji	Nadmierna pobudliwość, stany wzmocnionej nerwowości	
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy, migrena lub wzmocnienie stanów migrenowych		
Zaburzenia układu krążenia			Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	Zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna
Zaburzenia układu pokarmowego		Nudności	Bóle, uczucie ucisku i dyskomfort w brzuchu, wzdęcia, gazy	
Alergiczne reakcje skóry i tkanki podskórnej			Łysienie, hirsutyzm, trądzik, świąd lub pokrzywka	
Zmiany mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle kręgosłupa	Skurcze mięśni kończyn dolnych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesność lub tkliwość piersi, krwotok z pochwy	Obrzęk lub powiększenie piersi; rozwój lub nawrót włókniaków macicy; powiększenie włókniaków macicy		
Zaburzenia ogólne i wpływ na błony śluzowe		Obrzęki obwodowe		
Badania ogólne		Zwiększenie masy ciała		

Rak piersi

Zgodnie z wynikami licznych badań epidemiologicznych i jednego randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo, tzn. badania WHI, ogólne ryzyko wystąpienia raka piersi wzrasta wraz z czasem trwania terapii HTZ u pacjentek aktualnie lub ostatnio leczonych.

W przypadku stosowania w HTZ wyłącznie estrogenu, ryzyko względne oceniane w oparciu o powtórna analizę danych pierwotnych z 51 badań epidemiologicznych (w których > 80% HTZ obejmowało wyłącznie estrogen) oraz w oparciu o badanie epidemiologiczne MWS było zbliżone i wynosiło odpowiednio 1,35 (95% CI 1,21-1,49) oraz 1,30 (95% CI 1,21-1,40).

W przypadku skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej, w szeregu badań epidemiologicznych wykazano wyższe ogólne ryzyko raka piersi niż ryzyko raka piersi w przypadku terapii estrogenowej.

W badaniu MWS stwierdzono, że w porównaniu z kobietami nigdy nie otrzymującymi HTZ, stosowanie różnych rodzajów skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka piersi (RR = 2,00; 95% CI: 1,88-2,12) niż stosowanie samych estrogenów (RR = 1,30; 95% CI 1,25-1,68), czy tibolonu (RR=1,45; 95% CI 1,25 – 1,68).

Badanie WHI wykazało, że po 5,6 latach stosowania skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej (CEE + MPA) poziom ryzyka wynosił 1,24 (95% CI 1,01-1,54) u wszystkich pacjentek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Ryzyko bezwzględne obliczone w badaniu MWS i WHI wygląda następująco:

W badaniu MWS ustalono, w oparciu o znaną średnią częstość występowania raka piersi w krajach rozwiniętych, że:

- W przypadku kobiet nie stosujących HTZ, u około 32 na 1000 kobiet w wieku od 50 do 64 lat zostanie rozpoznany rak piersi.
- Na 1000 kobiet stosujących aktualnie lub ostatnio HTZ, liczba dodatkowych przypadków w takim samym okresie czasu wyniesie:
 - Przy stosowaniu terapii zastępczej z użyciem wyłącznie estrogenów:
 - od 0 do 3 (szacunek optymalny = 1,5) przy 5-letnim okresie stosowania
 - od 3 do 7 (szacunek optymalny = 5) przy 10-letnim okresie stosowania
 - Przy stosowaniu skojarzonej terapii estrogenowo-progestagenowej:
 - od 5 do 7 (szacunek optymalny = 6) przy 5-letnim okresie stosowania

- od 18 do 20 (szacunek optymalny = 19) przy 10-letnim okresie stosowania.

W badaniu WHI obliczono, że u kobiet w wieku 50-79 lat, kontrolowanych po 5,6 latach, w związku ze skojarzoną terapią estrogenowo-progestagenową (CEE + MPA) występuje 8 dodatkowych przypadków inwazyjnego raka piersi na 10 000 osobo-lat.

Zgodnie z obliczeniami w oparciu o dane z badania WHI, szacuje się, że:

- Na 1000 kobiet w grupie placebo:
 - w ciągu 5 lat zdiagnozowane zostanie około 16 przypadków inwazyjnego raka piersi.
- Na 1000 kobiet stosujących skojarzoną estrogenowo-progesteronową HTZ CEE+MPA, liczba dodatkowych przypadków raka piersi wyniesie:
 - od 0 do 9 (szacunek optymalny = 4) w ciągu 5 lat stosowania terapii.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi u kobiet stosujących HTZ jest zbliżona do liczby przypadków u kobiet rozpoczynających terapię HTZ, bez względu na wiek, w jakim podejmują terapię (w wieku od 45 do 65 lat) (patrz punkt 4.4).

Rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji błony śluzowej trzonu macicy i raka endometrium wzrasta wraz z czasem trwania stosowania samych estrogenów. Według danych z badań epidemiologicznych, szacunek optymalny ryzyka raka endometrium wynosi 5 przypadków na każde 1000 kobiet w wieku 50-65 lat, nie stosujących HTZ. W zależności od czasu trwania terapii i wielkości dawki estrogenów, ryzyko wystąpienia raka endometrium u kobiet przyjmujących same estrogeny wzrasta 2- do 12-krotnie w porównaniu z kobietami nie stosującymi HTZ. Dodatek progestagenu do terapii estrogenowej znacząco zmniejsza to ryzyko.

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

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak endometrium.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (tzn. zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub miednicy oraz zatory płucne) jest częstsza u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą niż wśród kobiet jej nie stosujących. Bardziej szczegółowe informacje podano w punktach 4.3 i 4.4.
- Zawał serca i udar mózgu.
- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty i plamica naczyniowa.
- Możliwa demencja (patrz punkt 4.4).

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować nudności i wymioty. 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 estrogenu 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 zmniejsza, choć nie eliminuje całkowicie, powodowane przez estrogen ryzyko wystąpienia hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletki 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.

Niedobór estrogenów po menopauzie oznacza zwiększony obrót kostny i ubytki masy kostnej. Działanie estrogenu w zakresie zwiększania stężenia 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 meta-analizy 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 kręgów oraz innych złamań na tle osteoporozy. HTZ może również zapobiegać złamaniom u kobiet o małej gęstości mineralnej kości i (lub) z rozpoznąną osteoporozą. Dowody na to są jednak ograniczone.

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 noretysteronu (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 noretysteron, który podlega dalszemu metabolizmowi i eliminacji, głównie z moczem, w postaci koniugatów glukoronidów i siarczanów. Około 97% niezmetabolizowanego noretysteronu 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 1 mg/0,5mg tabletki i tabletki 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 estradiolu walerianian, 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 małą wirylizację płodów żeńskich. Przy dużych dawkach noretysteronu obserwowano działanie letalne dla zarodka.

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań produktu w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz potencjału rakotwórczego nie wskazują na istnienie szczególnego ryzyka dla ludzi, za wyjątkiem zagrożeń uwzględnionych powyżej w innych rozdziałach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz składników pomocniczych

Kopowidon,
Laktoza jednowodna,
Magnezu stearynian,
Skrobia kukurydziana.

6.2 Niezgodności

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i wielkość opakowań

Blister PP/PP.

Wielkość opakowań: 28, 30, 84 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne na rynku..

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych 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

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

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