

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder østradiol 1 mg (som østradiolvalerat) og noretisteronacetat 0,5 mg.
Hjelpestoff med kjent effekt: 68,78 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, runde, bikonvekse tabletter, 6 mm i diameter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling (HRT) ved symptomer på østrogenmangel hos kvinner mer enn 1 år etter menopause.

Forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner med høy risiko for fremtidig fraktur, og som ikke tåler andre legemidler godkjent for å forebygge osteoporose (se også pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med behandling av kvinner over 65 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Cliovelle er et preparat for kontinuerlig, kombinert hormonell substitusjonsbehandling av kvinner med intakt uterus. En tablett inntas oralt hver dag uten opphold, fortrinnsvis på samme tid hver dag.

Ved behandlingsstart og ved fortsatt behandling av postmenopausale symptomer skal laveste effektive dose anvendes på kortest mulig tid (se også pkt. 4.4).

Overgang til et kombinasjonspreparat med høyere dose bør overveies hvis behandlingen etter 3 måneder ikke har gitt tilfredsstillende symptomlindring.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Kvinner med amenorré som ikke får HRT eller kvinner som går over fra annen kontinuerlig, kombinert HRT, kan starte behandling med Cliovelle når det passer. Kvinner som går over fra sekvensiell HRT behandling bør starte behandlingen rett etter avslutning av blødningsperioden.

Glemt dose

Hvis pasienten glemmer å ta en tablett, kan hun ta denne innen 12 timer regnet fra det vanlige tidspunktet for dosering. Ved annet tilfelle kan tablettene kastes. Glemt dose kan øke sannsynligheten for gjennombruddsblødning og spotting.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriecancer)
- Udiagnostisert genitalblødning
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller pågående venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli)
- Kjent tilstand med trombofili (f. eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig overstått arteriell tromboembolisk sykdom (f. eks. angina, hjerteinfarkt)
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling av postmenopausale symptomer skal HRT kun startes hvis symptomene påvirker livskvaliteten negativt. Ved all behandling skal nøye vurdering av risiko kontra nytte gjennomføres minst en gang i året. HRT skal kun fortsette så lenge nytten er større enn risikoen.

Bakgrunnsmateriellet vedrørende risikoer forbundet med HRT i behandlingen av prematur menopause er begrenset. På grunn av det lave nivået for absolutt risiko hos yngre kvinner, synes imidlertid nytte/risiko-balansen å være gunstigere hos yngre enn hos eldre kvinner.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging:

Før behandling med HRT startes eller gjenopptas skal en nøye anamnese gjennomføres, inkludert informasjon om arvelige sykdommer. En medisinsk og gynekologisk undersøkelse, som også inkluderer undersøkelse av brystene, skal gjennomføres der pasientens egen sykdomshistorie tas i betraktning samt informasjon gis om kontraindikasjoner og advarsler ved behandlingen.

Under behandlingsperioden anbefales regelmessige kontroller der frekvens og utforming bør tilpasses den enkelte kvinne. Kvinnen skal informeres om hvilken type forandringer i brystene hun bør rapportere til lege eller sykepleier (se avsnittet ”Brystkreft” under).

Kontroller, inklusive regelmessige undersøkelser av brystene og bruk av egnet bildedannende teknologi som mammografi, skal utføres i henhold til gjeldende screeningpraksis, men tilpasset den enkeltes kvinnes kliniske behov.

Tilstander som krever tilsyn

Hvis noen av følgende tilstander under er tilstede, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, bør pasienten overvåkes nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Clivelle:

- Uterusmyom eller endometriose
- Risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- Risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks første grads arvelighet for brystkreft
- Hypertoni
- Leversykdom (f.eks. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller uten vaskulærekomplikasjoner
- Gallestenssykdom
- Migrene eller (alvorlig) hodepine
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- Epilepsi
- Astma
- Otsklerose.

Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages (se pkt. 4.3) og i følgende situasjoner:

- Gulsott (ikterus) eller konstatert forverret leverfunksjon

- Signifikant økning av blodtrykket
- Nye anfall av migrenelignende hodepine
- Graviditet.

Endometriehyperplasi og karsinom

Hos kvinner med intakt uterus øker risikoen for endometriehyperplasi og karsinom hvis østrogen alene gis over lengre tid. Den rapporterte, forhøyede risikoen for endometriecancer blant brukere av østrogen alene er fra 2 til 12 ganger høyere enn hos ikke-brukere, avhengig av behandlingens varighet og østrogendosen (se pkt. 4.8). Etter avsluttet behandling kan risikonivået være forhøyet i minst 10 år.

Et syklisk tillegg av progestogen i minst 12 dager pr. mnd./28 dagers syklus, eller kontinuerlig, kombinert østrogen/progestogen-behandling av ikke-hysterektomerte kvinner, forebygger den forhøyede risikoen forbundet med HRT-behandling med østrogen alene.

Gjennombruddsblødning og spotting kan forekomme i løpet av de første behandlingsmånedene. Hvis det forekommer blødning etter en tid med behandling, eller hvis blødningen fortsetter etter seponering av behandling, bør årsaken utredes. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.

Brystkreft

Samlede bevis viser at det er en økt risiko for brystkreft hos kvinner som mottar kombinasjonsbehandling med østrogen og progestogen eller HRT med østrogen alene, avhengig av varigheten av HRT.

Kombinasjonsbehandling med østrogen-progestogen

Den randomiserte placebokontrollerte studien, "The Women's Health Initiative study" (WHI) og en metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier stemmer overens med funn av økt risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert HRT-behandling med østrogen/progestogen. Denne økte risikoen viser seg etter omtrent 3 (1-4) år (se pkt. 4.8).

HRT med østrogen alene

WHI-studien fant ingen økt brystkreftrisiko hos hysterektomerte kvinner som fikk HRT-behandling med østrogen alene. Observasjonsstudier har stort sett rapportert en liten økning i risiko for å få diagnostisert brystkreft, som er lavere enn det man finner hos brukere av østrogen-progestagenkombinasjonspreparater (se pkt. 4.8).

Resultater fra en stor metaanalyse viste at den forhøyede risikoen vil reduseres med tiden etter avsluttet behandling, og at tiden det vil ta å nå baseline avhenger av varigheten av tidligere HRT-bruk. Ved HRT med varighet over 5 år kan risikoen vedvare i 10 år eller mer.

HRT, spesielt kombinasjoner av østrogen og progestogen, øker densiteten i mammografiske bilder. Dette kan forverre muligheten for radiologisk å påvisebrystkreft.

Ovariekreft

Ovariekreft er langt mer sjeldent enn brystkreft. Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene eller østrogen-progestogen i kombinasjon. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Noen andre studier, inkludert WHI-studien, antyder at bruk av kombinerte former for hormonsubstitusjonsbehandling kan være forbundet med lik eller noe lavere risiko (se pkt. 4.8).

Venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3–3 ganger høyere risiko for venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeemboli. Det er mer sannsynlig at en slik tilstand oppstår i løpet av det første året med HRT-behandling enn senere (se pkt. 4.8). Pasienter med kjent trombofili har økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen. HRT-behandling kontraindiseres derfor for slike pasienter (se pkt. 4.3).

Alminnelig anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogener, høyere alder, omfattende kirurgi, forlenget immobilisering, sterk overvekt (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartumperioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.

Hos alle postoperative pasienter kan det være behov for å administrere profylaktika for å forebygge VTE etter operasjonen. Hvis langvarig immobilisering skal følge elektiv kirurgi, anbefales det å avbryte HRT-behandlingen midlertidig, 4–6 uker før operasjonen. Behandlingen skal ikke gjenopptas før kvinnen er helt mobilisert.

Hos kvinner som ikke har egen anamnese på VTE, men der dette har oppstått hos en av de nærmeste slektningene (mor, far, barn) tidlig i livet, bør screening tilbys etter gjennomgående informasjon om begrensningene er gitt (kun en viss prosentandel av trombofilidefekter oppdages ved screening). Hvis det oppdages trombofilidefekter som kan klassifiseres med trombose hos familiemedlemmer, eller hvis defekten er ”alvorlig” (f. eks. ved mangel på protein S, protein C eller antitrombin, eller en kombinasjon av disse), kontraindiseres HRT (se pkt. 4.3).

For kvinner som allerede får kronisk antikoagulasjonsbehandling må det gjøres en grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.

Hvis det oppstår VTE etter start av behandling bør legemiddelet seponeres. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved symptom som kan tyde på VTE (f.eks smertefull hevelse i legg eller lår, plutselige brystsmerte, dyspné).

Koronar arteriell sykdom (CAD)

Randomiserte kontrollerte studier har ikke kunnet påvise noe beskyttelsesnivå mot myokardinfarkt hos kvinner med eller uten foruteksisterende koronar arteriell sykdom som fikk kombinert østrogen/progestogen eller HRT-behandling med østrogen alene.

Kombinert behandling med østrogen/progestogen

Den relative risikoen for koronar arteriell sykdom er noe økt ved kombinert HRT-behandling med østrogen+progestogen. Den absolutte risikoen for koronar arteriell sykdom er ved baseline svært aldersavhengig. Antall ekstra tilfeller av koronar arteriell sykdom som kan tilskrives bruk av østrogen/progestogen, er svært lavt hos friske kvinner med forestående menopause, men vil øke med høyere alder.

Behandling med østrogen alene

Randomiserte, kontrollerte data påviser ingen økt risiko for koronar arteriell sykdom hos hysterektomerte kvinner som fikk behandling med østrogen alene.

Iskemisk slag

Kombinert østrogen/progestogenbehandling og behandling med østrogen alene er forbundet med en opp til 1,5 ganger høyere risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen er ikke avhengig av alder eller tidsforløp siden inntreden av menopause. Da baselinerisikoen for slag er svært aldersavhengig, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med høyere alder (se pkt. 4.8).

Andre tilstander

Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med kardial eller renal dysfunksjon bør derfor overvåkes nøye.

Kvinner med tidligere hypertriglyseridemi bør følges nøye ved østrogenbehandling eller hormonsubstitusjonsbehandling, da det er beskrevet sjeldne tilfeller der østrogenbehandling ga massiv økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig eller ervervet angioødem.

Østrogen øker thyroidbindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk total thyreoideahormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonne- eller radio-immunoassay, RIA) eller T3-nivåer (ved radio-immunoassay). T3-resinopptak er nedsatt, noe som reflekterer den økte TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Andre bindende proteiner kan økes i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG) eller kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som fører til økt sirkulerende kortikosteroider respektive kjønnshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonskonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan økes (angiotensinogen/renin substrat, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

Hos pasienter som krever thyroid hormonsubstitusjonsbehandling, må thyroidfunksjonen overvåkes nøye ved HRT-behandling, for å sikre at thyroidhormonnivåene holdes innenfor et akseptabelt område.

HRT forbedrer ikke pasientens kognitive funksjon. Det foreligger begrenset belegg for en økt sannsynlighet for demens hos kvinner som starter å bruke kombinert HRT eller HRT-behandling med østrogen alene etter 65 års alder

Økninger av ALAT

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virus (HCV) med kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller uten dasabuvir, forekom økninger av ALAT til mer enn 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (CHCs). Også hos pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir ble økninger av ALAT observert hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol slik som CHCs. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogen enn etinyløstradiol, som f.eks. østradiol hadde en økningsrate av ALAT som tilsvarte den som ses hos de som ikke bruker østrogen. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, er det påkrevet med forsiktighet ved samtidig bruk av kombinasjonsregimet ombitasvirhydrat/paritaprevirhydrat/ritonavir, med eller uten dasabuvir og også regimet glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

Clioelle-tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av østrogen og progestogen kan økes ved samtidig inntak av substanser som induserer legemiddelmetaboliserende enzymer, spesielt cytokrom P450 slik som antiepileptika (f.eks. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) og antiinfektiva (f.eks. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Selv om ritonavir, telaprevir og nelfinavir er sterke inhibitorer har de derimot induserende virkning når de brukes sammen med steroider. Naturmidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan indusere metabolismen av østrogen (og progestogen).

Klinisk kan en økt metabolisme av østrogen (og progestogen) medføre nedsatt effekt og forandringer av den uterine blødningsprofil.

Legemidler som hemmer aktiviteten til leverenzymer som metaboliserer legemidler f.eks. ketokonazol, kan øke konsentrasjonen i plasma av de aktive substansene i Clioelle.

Samtidig administrering av cyclosporin og Clioelle kan gi økte blodnivåer av cyclosporin, kreatinin og transaminase på grunn av redusert levemetabolisme av cyclosporin.

Effekt av HRT med østrogen på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler som inneholder østrogen, er påvist å redusere plasmakonsentrasjoner av lamotrigin betraktelig ved samtidig administrering, på grunn av indusering av lamotriginglukuronidering. Dette kan redusere anfallskontroll. Selv om den potensielle interaksjonen mellom hormonsubstitusjonsbehandling og lamotrigin ikke er studert, forventes det at en lignende

interaksjon finnes, som kan føre til redusert anfallskontroll hos kvinner som tar begge legemidlene sammen.

Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med kombinasjonsregimet mot HCV med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller uten dasabuvir, forekom økninger av ALAT til mer enn 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (CHCs). Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogenen enn etinyløstradiol, som f.eks. østradiol hadde en økningsrate av ALAT som tilsvarte den som ses hos de som ikke bruker østrogenen. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tok disse andre østrogenene, er det påkrevet med forsiktighet ved samtidig bruk av kombinasjonsregimet ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, med eller uten dasabuvir og også regimet glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.4).

Laboratorieprøver

HRT kan påvirke resultatet av visse laboratorietester kan påvirkes av østrogenbehandling, for eksempel glukosetoleranse og skjoldbruskkjertelfunksjonstest.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Clioelle er ikke indisert ved graviditet.

Blir kvinnen gravid under behandlingen med Clioelle, skal behandlingen seponeres.

Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter gir ingen klinisk indikasjon på bivirkninger forbundet med noretisteronacetat hos fosteret. Ved høyere doser enn det som normalt brukes i antikonsepsjon og HRT-preparater, ble det observert maskulinisering av hunnfostre. Resultatene fra de fleste epidemiologiske studiene så langt, tyder ikke på at det er teratogene eller fosterskadelige effekter på kombinasjoner av østrogen og progestogen når det tas utilsiktet under graviditet.

Amming

Clioelle er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Clioelle har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med østradiolvalerat og noretisteronacetat var vaginal blødning og brystsmerte/ømhet, rapportert hos ca 10–20 % av pasientene. Vaginal blødning forekom hovedsaklig i de første månedene av behandlingen. Brystsmerte forsvant vanligvis etter noen få måneders behandling. Alle bivirkninger, som er observert med en høyere frekvens hos pasienter behandlet med østradiolvalerat og noretisteronacetat sammenlignet med placebo, og som vurderes å ha en mulig sammenheng med behandlingen, er presentert i tabellen nedenfor.

De observerte bivirkningene er rangert etter synkende frekvens i organklasser. Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Genital candidiasis eller vaginitt, se også "Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer"			

Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet, se også "Hud- og underhudssykdommer"		Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Væskeretensjon, se også "Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet"			
Psykiatriske lidelser		Depresjon eller forverret depresjon	Nervøsitet		
Nevrologiske sykdommer		Migrene eller forverret migrene, hodepine			
Karsykdommer			Overfladisk tromboflebitt	Lungeemboli, venøs tromboembolisme	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	Magesmerter, utspilt mage eller magebesvær, flatulens eller oppblåsthet		
Hud- og underhudssykdommer			Hirsutisme eller akne, alopesi, urtikaria eller pruritus		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmarter	Leggkramper		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal blødning, brystsmarter eller brystømhet	Brystforstørrelse eller brystødem, uterine fibroider eller forstørrelse eller tilbakefall av uterine fibroider			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem			
Undersøkelser		Vektøkning			

Brystkreftisiko

Det er rapportert opp til 2 ganger høyere risiko for brystkreft hos kvinner som får kombinert østrogen/progestogenbehandling i mer enn 5 år.

Den økte risikoen hos pasienter som får behandling med østrogen alene er lavere enn den man ser hos brukere av østrogen-progestogen-kombinasjonspreparater.

Risikonivået avhenger av behandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Absolutte risikoestimer basert på resultatene fra den største, randomiserte, placebo-kontrollerte studien (WHI-studien) og den største metaanalysen av prospektive epidemiologiske studier følger.

Største metaanalyse av prospektive epidemiologiske studier

Estimert tilleggisiko for brystkreft etter 5 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 5-års periode (50-54 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 5 år
HRT med østrogen alene			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinert østrogen/progestogen			
50	13,3	1,6	8,0

**Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)
Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.*

Estimert tilleggssisiko for brystkreft etter 10 års bruk hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²)

Alder ved start av HRT (år)	Insidens per 1000 ikke-brukere av HRT over en 10-års periode (50-59 år)*	Risikoforhold	Ytterligere tilfeller per 1000 brukere av HRT etter 10 år
HRT med østrogen alene			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinert østrogen/progestogen			
50	26,6	1,8	20,8
<i>*Hentet fra baseline insidensrater i England i 2015 hos kvinner med BMI på 27 (kg/m²) Merk: Da den underliggende insidensen av brystkreft varierer i EU-landene, vil også antall ytterligere tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.</i>			

Amerikanske WHI-studier – ekstra brystkreftrisiko etter fem års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst hos 1000 kvinner i placebo-gruppen over en femårsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller pr. 1000 HRT-brukere over en femårsperiode (95 % KI)
CEE kun østrogen			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)**
CEE + MPA østrogen og progestogen‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

******WHI-studiens tall for kvinner uten uterus, som ikke viste økt risiko for brystkreft

‡ Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, ble det ikke funnet noen økt risiko i de første fem behandlingsårene. Etter fem år var risikoen høyere enn for ikke-brukere.

Endometrie cancer

Postmenopausale kvinner med uterus

Risikoen for endometrie cancer er omtrent 5 pr. 1 000 kvinner som har uterus og ikke bruker HRT. Hos kvinner med uterus anbefales ikke bruk av HRT-behandling med kun østrogen, da det øker risikoen for endometrie cancer (se pkt. 4.4)

Avhengig av varigheten på behandlingen med kun østrogen og østrogendosen, varierte den økte risikoen for endometrie cancer i epidemiologiske studier fra 5 til 55 ekstra tilfeller pr. 1 000 kvinner i alderen 50–65 år. Et progestogentillegg til behandling med østrogen alene i minst 12 dager av syklusen, kan forebygge denne økte risikoen.

I MWS-studien ble det funnet at fem års bruk av kombinert HRT (sekvensiell eller kontinuerlig) ikke økte risikoen for endometrie cancer (RR på 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialkreft

Bruk av østrogen monoterapi eller kombinert østrogen/progestogen hormonsubstitusjonsbehandling har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4)

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling sammenliknet med kvinner som aldri har brukt hormonell substitusjonsbehandling (RR 1.43, 95 % KI 1,31- 1,56). Blant kvinner i alderen 50-54 år

som bruker hormonell substitusjonsbehandling over en 5 års -periode, vil omtrent i 1 ekstra tilfelle blant 2000 brukere bli diagnostisert. For kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonell substitusjonsbehandling, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3–3 ganger høyere relativ risiko for å utvikle venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeembolisme. Forekomsten av slike tilfeller er mer sannsynlig i det første året med HRT-behandling (se pkt. 4.4). Resultatene fra WHI-studien er fremstilt nedenfor:

Amerikanske WHI-studier – ekstra risiko for VTE over 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst hos 1000 kvinner i placebo-gruppen over en femårsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller pr. 1000 HRT-brukere over en femårsperiode (95 % KI)
Oralt, kun østrogen***			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Oralt, kombinert østrogen/progestogen			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*** Studie av kvinner uten uterus

Risiko for koronar arteriell sykdom

Risikoen for koronar arteriell sykdom er noe forhøyet blant brukere av kombinert HRT- behandling med østrogen/progestogen i aldersgruppen over 60 år (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag

Bruk av østrogenbehandling alene og kombinert østrogen/progestogen-behandling, er forbundet med en opp til 1,5 ganger høyere risiko for iskemisk slag. Risikoen for hemorragisk slag økes ikke ved bruk av HRT.

Denne relative risikoen avhenger av alder og behandlingsvarighet, men da baselinerisikoen i høy grad er aldersavhengig, vil den samlede risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT, øke med høyere alder (se pkt. 4.4).

Amerikanske WHI-studier kombinert – ekstra risiko for iskemisk slag** over fem års bruk**

Aldersgruppe (år)	Forekomst hos 1000 kvinner i placebo-gruppen over en femårsperiode	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller pr. 1000 HRT-brukere over en femårsperiode (95 % CI)
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

**** Ingen differensiering gjort mellom iskemisk og hemorragisk slag.

Andre bivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med østrogen/progestogen-behandling:

- Galleblæresykdom
- Hudsykdommer og subkutane sykdomstilstander: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum og vaskulær purpura
- Sannsynlig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4)
- tørre øyne
- endringer i tårefilmens sammensetning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å

overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med peroral østrogen er ømme bryster, kvalme, oppkast og/eller metroragi. Overdosering med progestogener kan føre til depressivt humør, fatigue, akne og hirsutisme. Behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: progestogener og østrogen, kombinasjoner, ATC-kode: G03F A01.

Østrogen og progestogen til kontinuerlig, kombinert hormonell substitusjonsbehandling (HRT).

Østradiol: Østrogenkomponenten er 17 β -østradiol, identisk med endogent, humant østradiol. Østrogenkomponenten substituerer den reduserte østrogenproduksjonen hos menopausale kvinner og lindrer klimakterielle symptomer.

Østrogen forhindrer tap av benvev etter menopausen eller etter ooforektomi.

Noretisteronacetat: Fordi østrogen stimulerer veksten av endometriet øker sannsynligheten for endometriehyperplasi og cancer om det gis alene. Tillegg av et progestogen reduserer i betraktelig grad den østrogeninduserte sannsynligheten for endometriehyperplasi hos kvinner som ikke er hysterektomert.

Informasjon om kliniske studier

Cliovelle er bioekvivalent med 1 mg østradiol/0,5 mg noretisteronacetat inneholdende referanse tabletter der det finnes tilgjengelige data fra kliniske studier.

- Lindring av symptomer og blødningstilfeller grunnet østrogenmangel
Lindring av menopausale symptomer ble oppnådd i løpet av de første ukene av behandling.

Cliovelle er et preparat for kombinasjonsbehandling med HRT som gis for å unngå regelmessige blødninger, som forekommer ved syklisk eller sekvensiell HRT. Fravær av menstruasjonsperioder forekom hos 90 % av kvinnene i løpet av 9-12 måneder av behandlingen. Uregelmessige blødninger og/eller spotting ble sett hos 27 % av kvinnene i løpet av de første tre månedene av behandlingen og hos 10 % i behandlingsmånedene 10-12.

- Forebygging av osteoporose
Østrogenmangel ved menopause innebærer en økt nedbrytning av ben og reduksjon av benmassen. Effekten av østrogen på bentetthet er doseavhengig. Effekten synes å være tilstede så lenge behandlingen pågår. Etter avsluttet HRT-behandling reduseres benmassen i samme takt som hos ubehandlede kvinner.

Resultatet fra WHI-studien og fra meta-analyse av andre studier viser at HRT med kun østrogen eller med østrogen-progestogen i kombinasjon, gitt til friske kvinner, reduserer sannsynligheten for hofte- og lårhalsfrakturer samt andre osteoporosefrakturer. HRT kan også forhindre frakturer hos kvinner med lav benmasse og/eller med diagnostisert osteoporose. Bevis for dette er imidlertid begrenset.

Gjennomsnittlig økning i lumbar bentetthet (BMD), etter 2 års behandling med 1 mg østradiol/0,5 mg noretisteronacetat, fra baseline var 3,8 % (95 % konfidensintervall 2,8 % til 4,9 %) i en publisert studie og 6,4 % (3,8 % til 6,9 %) i en annen publisert studie. Prosentandelen kvinner som opprettholdt eller

økte bentettheten i lumbasonen i løpet av behandling var 87 % i en studie.

Tabletter med 1 mg østradiol/0,5 mg noretisteronacetat hadde også en effekt på hoftens bentetthet. Økningen fra baseline etter 2 år var 1,8 % + 4,1 % (gjennomsnitt + SD), $p < 0,05$ sammenlignet med baseline) i en studie, men kun 0,7 % (95 % konfidensintervall -1,3 % til 2,8 %, $p > 0,18$ sammenlignet med placebo) i en annen studie viste imidlertid gjennomsnittlig bentetthet en økning på hele hoften etter 2 år på 3,3 % (1,7 % til 5,0, $p < 0,001$ sammenlignet med placebo).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Østradiolvalerat

Da østradiolvalerat nedbrytes hurtig i tynntarmen, i tynntarmslimhinnen og i leveren er de farmakokinetiske egenskapene identiske med peroralt inntatt østradiol.

Østradiol opptas hurtig fra mave/tarmkanalen etter peroralt inntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås innen 5–8 timer etter inntak. Halveringstiden i plasma er ca. 12–14 timer. Det sirkulerer i blodet bundet til SHBG (37 %) og albumin (61 %), mens ca. 1–2 % er ubundet. Metabolismen av østradiol foregår hovedsakelig i lever og tarm, men også i målorganene. Østradiol omdannes hovedsakelig til østron og estriol. Disse utsondres via gallen der de gjennomgår en enterohepatisk sirkulasjon og ytterligere nedbrytning, innen de hovedsakelig avskilles i urin (90–95 %) som biologisk inaktiv glukuronid- og sulfatkonjugat eller med feces (5–10 %) i hovedsak ukonjugert.

Noretisteronacetat

Noretisteronacetat (NETA) absorberes i fra mave-tarmkanalen, effekten varer i minst 24 timer. Maksimal blodkonsentrasjon oppnås 1–4 timer etter peroralt inntak. Noretisteronacetat gjennomgår "first pass"-effekt og omdannes til noretisteron, som senere metaboliseres og utsondres, hovedsaklig i urin, som glukuronid- og sulfatkonjugat. Ca. 97 % umetabolisert noretisteron i serum er proteinbundet. 61 % er bundet til albumin og 36 % til SHBG. Halveringstiden for umetabolisert noretisteron i plasma er i gjennomsnitt 10,15 timer ($SD \pm 5,46$).

Bioekvivalens ble vist i en studie som ble gjennomført med Cliovelle samt referansetabletter inneholdende 1 mg østradiol / 0,5 noretisteronacetat.

Etter inntak av en engangsdose Cliovelle var den aritmetiske gjennomsnittsverdien for C_{max} 5,23 ($SD \pm 2,26$) nanogram/ml for noretisteron og 21,6 ($SD \pm 8,9$) pikogram/ml for østradiol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet av østrogener er lav. På grunn av den store forskjellen mellom dyrearter, og mellom dyr og mennesker, har prekliniske resultater begrenset verdi som dokumentasjon av effekt på mennesker.

Dyrestudier har vist embryoletale effekter av østradiol og østradiolvalerat allerede ved relativt lave doser; urogenitale misdannelser og feminisering av guttefoster er observert.

I likhet med andre progestogener forårsaker noretisteron virilisering av jentefoster i rotte og ape. Ved høye doser noretisteron ble embryoletale effekter observert.

Langsiktig, kontinuerlig administrasjon av naturlige og syntetiske østrogener øker hos enkelte dyrearter frekvensen av karsinomer i brystene, livmoren, livmorhalsen, vagina, testiklene og leveren. Langsiktig, kontinuerlig administrasjon av noretisteron øker hos enkelte dyrearter frekvensen av tumorer i hypofysen og eggstokkene hos hunner, og i leveren og brystvevet hos hanner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kopovidon
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstivelse

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVDC/Aluminium.
Kalenderblisterpakninger med 28 og 84 tabletter.
Blisterpakninger med 30 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6404

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.11.2009
Dato for siste fornyelse: 03.02.2011

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023