

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, dwuwypukłe 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 (patrz również punkt 4.4).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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.

Zapomniana dawka

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 substancje czynne lub na 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 niżej);
- 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);
- Padaczka;
- Astma;
- Otoskleroza.

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 ciągła 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 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 dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Leczenie skojarzone estrogen-progestagen

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative Study (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1 – 4) latach (patrz punkt 4.8).

HTZ estrogenowa

Badanie WHI nie wykazało zwiększenia ryzyka raka piersi u kobiet po histerektomii stosujących HTZ opartą wyłącznie na estrogenie. W większości badań obserwacyjnych odnotowano niewielkie zwiększenie ryzyka rozpoznania raka piersi. Ten przyrost ryzyka był mniejszy niż u kobiet stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

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/m²), 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 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 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.

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa

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 zależne jest 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.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

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) lub poziom T3 (badanie RIA). Zmniejsza się wychwyt na żywicy T3, 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 może również ulec zwiększeniu (angiotensynogen/substrat 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.

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.

Podwyższenie aktywności AIAT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, WZW C) w skojarzonym schemacie leczenia obejmującym ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem i bez niego, podwyższenie aktywności AIAT przekraczające 5-krotnie górną granicę normy (ULN) występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem, podwyższenie aktywności AIAT obserwowano u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne. Kobiety stosujące produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, miały podobny wskaźnik podwyższenia aktywności AIAT jak kobiety nieotrzymujące żadnych estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność podczas

jednoczesnego stosowania skojarzonego schematu leczenia ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez niego oraz schematu leczenia glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.5).

Tabletki Cliovelle zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje 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 przeciwzakaźnych (m.in. ryfampicyna, ryfabutyna, 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.

Wpływ HTZ zawierającej estrogeny na inne produkty lecznicze

Wykazano, że hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, stosowane jednocześnie z lamotryginą, znacząco zmniejszają stężenie lamotryginy w osoczu w wyniku indukcji glukuronidacji lamotryginy. Może to zmniejszyć kontrolę nad napadami drgawek. Chociaż nie badano potencjalnej interakcji między hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, oczekuje się, że istnieje podobna interakcja, która może prowadzić do zmniejszenia kontroli nad napadami drgawek u kobiet stosujących oba produkty lecznicze jednocześnie.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem schematu leczenia skojarzonego WZW C (HCV) obejmującego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem i bez niego podwyższenie aktywności ALAT przekraczające 5-krotnie górną granicę normy (ULN) występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne. Kobiety stosujące produkty lecznicze zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, takie jak estradiol, miały podobny wskaźnik podwyższenia aktywności ALT jak kobiety nieotrzymujące żadnych estrogenów; jednak ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania skojarzonego schematu leczenia obejmującego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez niego, a także schematu obejmującego glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkt 4.4).

Badania laboratoryjne

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 noretysteronu nie wykazały żadnego działania niepożądanego na płód. W przypadku stosowania dawki większej niż ta zwykle stosowana w środkach antykoncepcyjnych 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.

Płodność

Dane nie są dostępne.

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 ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($\leq 1/10000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza lub zapalenie pochwy, patrz również „Zaburzenia układu rozrodczego i piersi”			
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, patrz również „Zaburzenia 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		
Zaburzenia układu nerwowego		Migrena lub nasilony migrenowy ból głowy			
Zaburzenia naczyniowe			Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	Zatorowość płucna, zakrzepica żył	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	Ból brzucha, uczucie ucisku lub dyskomfort w brzuchu, wzdęcia lub gazy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Hirsutyzm lub trądzik, łysienie, pokrzywka lub świąd		
Zaburzenia 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 powiększone lub nawracające włókniaki macicy			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki obwodowe			
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała			

Ryzyko raka piersi

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

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

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

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach
HTZ estrogenowa			
50	13,3	1,2	2,7
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

Wiek na początku HTZ (lata)	Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat)*	Współczynnik ryzyka	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach
HTZ estrogenowa			
50	26,6	1,3	7,1
Skojarzenie estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać.			

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			
50 - 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 - 0)**
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 estrogenu, 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 (RR 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

HTZ wiąże się z 1,3- do 3-krotnie zwiększonym ryzykiem względnym wystąpienia żyłnej 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*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Doustna złożona terapia estrogen-progestagen			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

* 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
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* 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 naczyńniowa.
- 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, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 β -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

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

- Osłabienie objawów niedoboru estrogenów i krwawienie
Osłabienie objawów menopauzalnych osiągnięto w ciągu pierwszych paru tygodni leczenia.

Clioelle 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 kręgosłupa 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 noretysteronu 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% do 5,0%, $p < 0,001$ 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 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 (odchylenie standardowe, $SD \pm 5,46$).

Wykazano biorównoważność w badaniu oceniającym Clivelle 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 (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 małą 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 noretysteronu 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 substancji pomocniczych

Kopowidon
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez 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
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.02.2011

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

07.12.2023