

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cliovelle 1 mg/0,5 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää estradiolivaleraattia määrän, joka vastaa 1 mg estradiolia ja noretisteroniasetaattia 0,5 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 65,78 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskuperia tabletti, jonka halkaisija on 6 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito (HRT) estrogeenin puutoksesta kärsiville naisille, joiden vaihdevuosista on kulunut yli vuosi.

Osteoporoosin ehkäisy postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski tai joille muut osteoporoosilääkkeet eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia (ks. myös kohta 4.4).

Yli 65-vuotiaiden naisten hoidosta on vain vähän kokemuksia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Cliovelle on yhdistelmävalmiste, jota käytetään jatkuvana hormonikorvaushoitona naisille, joilla on kohtu jäljellä. Yksi tabletti suun kautta ilman keskeytystä päivittäin, mieluummin aina samaan aikaan päivästä.

Vaihdevuosioireita hoidettaessa tulee sekä hoidon alussa, että hoidon jatkuessa käyttää pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös kohta 4.4).

Jos oireet eivät ole lieventyneet riittävästi kolmen kuukauden hoidon jälkeen, tulisi harkita lääkityksen vaihtamista korkeampiannoksiseen yhdistelmävalmisteeseen.

##### Antotapa

Suun kautta.

Nuille naisille, joilla ei ole kuukautisia ja jotka eivät saa HRT:tä tai joiden saama HRT vaihdetaan Cliovelleen, voivat aloittaa hoidon minä päivänä tahansa. Naiset, jotka siirtyvät jaksottaisesta hormonikorvaushoidosta Cliovelle-hoittoon, aloittavat hoidon heti tyhjennysvuodon loputtua.

## Tabletin jääminen ottamatta

Jos potilas on unohtanut ottaa tabletin, tulee se ottaa seuraavien 12 tunnin aikana. Ottamatta jäänyt tabletti tulee muussa tapauksessa hävittää. Annoksen unohtaminen saattaa lisätä läpäisy- tai tiputteluvuodon todennäköisyyttä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Todettu, aikaisemmin sairastettu tai epäilty rintasyöpä.
- Todettu tai epäilty estrogeeniriippuvainen kasvain (esim. endometriumsyöpä)
- Selvittämätön genitaaliverenvuoto
- Hoitamaton endometriumin hyperplasia
- Aiemmin sairastettu tai nykyinen laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia)
- Tiedossa olevat trombofiiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, ks. kohta 4.4)
- Aktiivinen tai hiljattain todettu valtimon tromboembolinen sairaus (esim. angina pectoris, sydäninfarkti)
- Akuutti tai aikaisempi maksasairaus, kunnes maksa-arvot ovat normalisoituneet
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vaihdevuosisoireiden HRT tulisi aloittaa vain niissä tapauksissa, missä oireet vaikuttavat negatiivisesti elämän laatuun. Hoidon hyötyjen ja haittojen suhde tulee huolellisesti arvioida vähintään kerran vuodessa. HRT:tä tulee jatkaa vain niin pitkään kuin hyöty ylittää riskit.

Näytöt riskeistä, jotka voivat liittyä hormonikorvaushoitoon ennenaikaisen menopaussin hoidossa, ovat vähäisiä. Koska absoluuttinen riski nuoremmilla naisilla on kuitenkin pieni, hyöty-riski-tasapaino näillä naisilla saattaa olla edullisempi kuin vanhemmilla naisilla.

#### Lääketieteellinen tutkimus/seuranta

Ennen HRT:n aloittamista tai uudelleen aloittamista tehdään potilaasta tarkka anamneesi, jossa huomioidaan myös suvun sairaushistoria. Yleistilan ja gynekologisen tilan, sisältäen myös rinnat, tutkimisessa huomioidaan potilaan anamneesitiedot sekä hoidon vasta-aiheet ja varoitukset.

Hoidon aikana suositellaan säännöllisiä tarkastuksia, joiden tiheyden ja sisällön suhteen tulee huomioida potilas yksilöllisesti. Naisille tulee neuvoa, millaisista rinnoista tapahtuvista muutoksista hänen tulee kertoa lääkärille tai hoitajalle (ks. alla kohta Rintasyöpä).

Seurantakäyntien yhteydessä tehtävät tutkimukset, mukaan lukien asianmukaiset kuvantamistutkimukset, esim. mammografia, tulee suorittaa yleisesti hyväksytyjä seulontakäytäntöjä noudattaen, huomioiden potilaan kliininen tila.

#### Tilat, joita tulee erityisesti tarkkailla

Jos potilaalla on tai on ollut alla mainittuja sairauksia, ja/tai ne ovat vaikeutuneet raskauden tai aikaisemman hormonihoidon aikana, on potilasta tarkoin seurattava. On huomioitava, että nämä taudit saattavat uusia tai vaikeutua Cliovelle-hoidon aikana:

- Kohdun myooma tai endometrioosi
- Tromboembolisen sairauden riskitekijät (ks. jäljempänä)
- Riskitekijät estrogeeniriippuvaisille kasvaimille, esim. ensimmäisen asteen perinnöllisyys rintasyövässä.
- Korkea verenpaine
- Maksasairaus (esim. maksa-adenooma)

- Diabetes mellitus, johon liittyy tai ei liity verisuonimuutoksia
- Sappikivitauti
- Migreeni tai (kova) päänsärky
- Systeminen lupus erythematosus (SLE)
- Aikaisempi endometriumin liikakasvu (ks. jäljempänä)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleroosi

#### Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vasta-aiheita (ks. kohta 4.3) sekä seuraavissa tilanteissa:

- Keltaisuus (ikterus) tai maksan toiminnan huononeminen
- Verenpaineen merkittävä nousu
- Migreenityyppisen päänsärlyn ilmaantuminen ensimmäistä kertaa
- Raskaus

#### Endometriumin liikakasvu ja karsinooma

Naisilla, joilla on kohtu jäljellä, endometriumin liikakasvun ja karsinooman riski kasvaa, kun estrogeeneja annostellaan yksinään pidempiä aikoja. Raportoitu kohdun limakalvon syöpäriskin lisääntyminen pelkkää estrogeeniä käyttävillä on 2–12-kertainen verrattuna niihin, jotka eivät käytä estrogeeniä. Riskin suureneminen riippuu hoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski pysyy kohonneena ainakin 10 vuotta.

Progestageenin lisääminen jaksoittain vähintään 12 päivän ajaksi 28 vuorokauden hoitosykliä kohti tai jatkuvassa estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitossa naisille, joilla on kohtu jäljellä, poistaa kohonneen riskin verrattuna pelkkää estrogeeniä käyttäviin naisiin.

Läpäisy- ja tiputteluvuotoa saattaa esiintyä ensimmäisinä hoitokuukausina. Jos vuotoja ilmaantuu hoidon jatkuessa tai ne jatkuvat vielä hoidon lopettamisen jälkeen, pitää syy selvittää, tarvittaessa endometriumin biopsialla pahanlaatuisen kasvaimen poissulkemiseksi.

#### Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka saavat estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeeniä käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

##### *Estrogeeniä ja progestageeniä sisältävä yhdistelmähoito*

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa (Women's Health Initiative (WHI)) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analyyseissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemisesta naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin 3 (1–4) vuoden käytön jälkeen.

##### *Pelkkä estrogeenikorvaushoito*

WHI-tutkimuksessa ei löydetty kohonnutta rintasyöpäriskiä naisilla, joilta kohtu oli poistettu ja jotka saivat pelkkää estrogeenikorvaushoitoa.

Havainnointitutkimuksissa on pääsoin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

Laajasta meta-analyyseistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

HRT, erityisesti estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito, lisää tiiviyttä mammografiakuvissa. Tämä voi vaikeuttaa rintasyövän radiologista löytymistä.

### Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on huomattavasti harvinaisempi kuin rintasyöpä.

Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeenia sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI- tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

### Laskimotromboembolia

Hormonikorvaushoitoon on yhdistetty 1,3–3-kertainen laskimotromboemboolian (VTE) eli syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian riski. Sellaisen tapahtuman esiintyvyys on todennäköisempi ensimmäisenä HRT-vuotena kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on diagnosoituja trombofiliisiä sairauksia, on suurempi VTE-riski, jota HRT saattaa vielä lisätä. Tämän vuoksi hormonikorvaushoito on vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Yleisesti tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä ovat estrogeenin käyttö, korkea ikä, suuret leikkaukset, pitkä immobilisaatio, liikalihavuus ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), raskaus / synnytyksen jälkeinen tila, SLE ja syöpä. Mahdollisesta suonikohjujen osuudesta VTE:ssä ei ole löydetty yksimielisyyttä. Kuten kaikilla leikkauspotilailla, on leikkauksen jälkeisen VTE:n ehkäisemiseksi harkittava profylaktisia toimenpiteitä. Jos elektiivistä leikkausta seuraa pitkä immobilisaatio, on suositeltavaa keskeyttää HRT väliaikaisesti 4–6 viikon ajaksi. Hoitoa ei saisi aloittaa uudelleen, ennen kuin nainen on täysin jalkeilla.

Naisille, joilla ei itsellään ole aiemmin ollut laskimotromboembooliaa mutta joiden lähisukulaisella on ollut tromboosi nuorena, voidaan tarjota seulontaa sen jälkeen, kun sen rajoitukset on huolellisesti pohdittu (vain osa trombofiliisistä häiriöistä tulee esille seulonnassa). Jos löydetään trombofiliinen häiriö, joka esiintyy suvussa, tai jos puutos on "vakava" (esim. antitrombiinin, proteiini C:n tai proteiini S:n puutos tai puutoksia), HRT on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pysyvää antikoagulanttihoitoa saavien naisten kohdalla on huolellisesti punnittava hormonikorvaushoidon hyödyt ja riskit.

Jos laskimon tromboembolia kehittyy hoidon aloittamisen jälkeen, lääkehoito tulee keskeyttää. Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos he tuntevat mahdollisia tromboemboolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

### Sepelvaltimotauti

Satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset eivät ole antaneet näyttöä suojasta sydänlihaskinfarktia vastaan sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenikorvaushoitoa.

#### *Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito*

Suhteellinen sepelvaltimotaudin riski estrogeeni-progestageeni- yhdistelmähoidon aikana on hieman kohonnut. Kun lähtötason absoluuttinen sepelvaltimotaudin riski on vahvasti iästä riippuvainen, ylimääräisten estrogeenistä+progestageenista johtuvien sepelvaltimotauti-tapausten määrä on hyvin pieni terveillä, lähellä menopaussia olevilla naisilla, mutta määrä kasvaa iän myötä.

#### *Estrogeenikorvaushoito*

Satunnaistettu, kontrolloitu data ei osoita kohonnutta sepelvaltimotaudin riskiä naisilla, joilta on poistettu kohtu ja jotka käyttävät pelkkää estrogeeniä.

### Iskeeminen aivohalvaus

Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoon ja estrogeenikorvaushoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen

iskeemisen aivohalvauksen riski. Suhteellinen riski ei muutu iän tai menopaussista kuluneen ajan myötä. Kun lähtötason aivohalvausriski on kuitenkin vahvasti riippuvainen iästä, aivohalvauksen kokonaisriski hormonikorvaushoidon saavilla naisilla kasvaa iän myötä (ks. kohta 4.8).

#### Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteretentiota, ja siksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, tulee tarkkailla huolellisesti.

Hypertriglyseridemiaa sairastavia naisia tulee seurata tarkasti estrogeenikorvaushoidon tai yhdistelmäkorvaushoidon aikana, koska hypertriglyseridemiaa sairastavilla naisilla on estrogeenihoidon yhteydessä harvoissa tapauksissa raportoitu voimakkaasti kohonnutta plasman triglyseridipitoisuutta, joka on johtanut pankreatiittiin.

Estrogeenit lisäävät tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) määrää, mikä johtaa kilpirauhashormonin kokonaismäärän lisääntyneeseen kiertoon mitattuna proteiiniin sidotusta jodista (PBI), T4-tasoa (pylväskromatografinen tai radioimmunologinen määrittely, RIA) tai T3-tasoa (RIA). T3-resiinin takaisinotto vähentyy, mikä näkyy kohonneena TBG:na. Vapaan T4:n ja vapaan T3:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, s.o. kortikosteroidien sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) seerumpipitoisuudet voivat nousta johtaen vastaavasti kortikosteroidien ja sukupuolihormonien lisääntyneeseen kiertoon. Vapaiden tai biologisesti aktiivisten hormonien pitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeenit/reniinisubstraatti, alfa-1-antitrypsiini, seruloplasmiini) pitoisuudet saattavat nousta.

Tyroksiini-korvaushoidon saavien naisten tulee käydä laboratoriokokeissa säännöllisin väliajoin hormonikorvaushoidon aikana sen varmistamiseksi, että tyroksiinitasot pysyvät hyväksyttävissä rajoissa.

Estrogeenit saattavat vaikuttaa angioedeeman oireisiin tai pahentaa niitä erityisesti perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla naisilla.

Hormonikorvaushoidon ei paranna kognitiivista suorituskäkyä. Jonkin verran näyttöä on olemassa kohonneesta todennäköisen dementian riskistä naisilla, jotka aloittavat jatkuvan yhdistelmä- tai estrogeenikorvaushoidon yli 65-vuotiaana.

Cliovelle-tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Estrogeenien (ja progestageenien) metabolia saattaa lisääntyä, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia aineita, joiden tiedetään indusoivan lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450-entsyymejä. Tällaisia ovat mm. epilepsialääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini) ja tietyt infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi). Ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri, vaikkakin ne ovat tunnettuja vahvoina lääkeainemetabolian inhibiittoreina, sitä vastoin osoittavat metaboliaa kiihdyttäviä ominaisuuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti steroidihormonien kanssa. Myös mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat kiihdyttää estrogeenien (ja progestageenien) metaboliaa.

Kliinisesti estrogeenien (ja progestageenien) kiihtynyt metabolia saattaa johtaa tehon heikkenemiseen ja kohdun vuotoprofiilin muuttumiseen.

Lääkeaineet, jotka estävät maksan mikrosomaalisten lääkeaineita metabolisoivien entsyymien aktiivisuutta, esim. ketokonatsoli, saattavat lisätä Cliovellen vaikuttavien aineiden pitoisuuksia verenkierrassa.

Samanaikainen Cliovellen ja syklosporiinin antaminen saattaa aiheuttaa veren syklosporiinitason, kreatiniinin ja transaminaasien nousun syklosporiinin vähentyneen maksametabolian takia.

Etinyyliestradiolia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden on osoitettu alentavan plasman lamotrigiinipitoisuuksia huomattavasti, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Samankaltainen yhteisvaikutus saattaa olla estradiolia sisältävällä hormonikorvaushoidolla ja lamotrigiinilla. Siksi lamotrigiinin annosta on ehkä muutettava epilepsiakohtausten estämiseksi.

Estrogeenihoito saattaa vaikuttaa joidenkin laboratoriotutkimusten, esim. glukoositoleranssia ja kilpirauhasen toimintaa mittaavien kokeiden, tuloksiin.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Cliovellea ei tule käyttää raskauden aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi Cliovelle-hoidon aikana, pitää hoito välittömästi lopettaa.

Kliinisesti tiedot rajallisesta määrästä raskauksia eivät viittaa noretisteroniasetaatin haitallisiin vaikutuksiin sikiön terveydelle. Ehkäisy- ja hormonikorvausvalmisteissa tavallisesti käytettäviä määriä suuremmilla annoksilla naispuolisissa sikiöissä todettiin maskuliinistumista. Useimmat tähän asti julkaistut epidemiologiset tutkimukset eivät ole osoittaneet teratogeenisiä tai toksisia vaikutuksia, kun sikiö on tahattomasti altistettu estrogeenin ja progestageenin yhdistelmälle.

##### Imetys

Cliovellea ei tule käyttää imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavissa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Cliovelle ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa eniten raportoidut haittatapahtumat estradiolivaleraatilla ja noretisteroniasetaatilla olivat emätinverenvuoto ja rintojen kipu/arkuus, joita raportoitiin noin 10–20 %:lla potilaista. Emätinverenvuotoa esiintyi yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Rintojen kipu yleensä hävisi muutaman hoitokuukauden jälkeen. Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, joita esiintyi useammin estradiolivaleraattia ja noretisteroniasetaattia saavilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja jotka ovat mahdollisesti hoitoon liittyviä.

Havaitut haittavaikutukset luetellaan elinryhmittäin yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100; &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000; &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000; &lt; 1/1 000)</b>	<b>Hyvin harvinainen (&lt; 1/10 000)</b>
<b>Infektiot</b>		Emättimen kandidoosi tai vaginiitti (ks. myös ”Sukupuolielimet ja rinnat”)			
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys (ks. myös ”Iho ja ihonalainen kudosis”)		Anafylaktinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Nesterentio (ks. myös ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat”)			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Depressio tai depression vaikeutuminen	Hermostuneisuus		
<b>Hermosto</b>		Migreeni tai migreenin vaikeutuminen, päänsärky,			
<b>Verisuonisto</b>			Pinnallinen tromboflebiitti	Keuhkoembolia, laskimotromboosi	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Pahoinvointi	Vatsakipu, vatsan pingotus tai epämukava olo, ilmavaivat, turvotuksen tunne vatsan alueella		
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>			Hirsutismi tai akne, alopesia, urtikaria tai pruritus		
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>		Selkäkipu	Jalkakramppit		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Emättimen verenvuoto, rintojen kipu tai arkuus	Rintojen turvotus tai suureneminen, kohdun fibroomat tai niiden koon kasvu tai			

		uudelleen esiintyminen kohdun fibroomat			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Perifeerinen turvotus			
<b>Tutkimukset</b>		Painonnousu			

### Rintasyöpäriski

Jopa 2-kertaisesta rintasyöpäriskistä on raportoitu naisilla, jotka saavat estrogeeni- progestageeni-yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan.

Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.

Riskitaso riippuu käytön kesto (ks. kohta 4.4).

Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

### **Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi - Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–54 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito</b>			
50	13,3	1,6	8,0
<p><i>*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>).</i></p> <p><i>Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.</i></p>			



**Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1 000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50–59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
<b>Pelkkä estrogeenikorvaushoito</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrogeeni-progestiini-yhdistelmähoito</b>			
50	26,6	1,8	20,8
*Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m <sup>2</sup> ). Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.			

**US WHI-tutkimukset - rintasyövän lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäryhmä (vuotta)	Insidenssi / 1000 naista plaseboryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde & 95 % CI	Uusia tapauksia / 1000 HRT-käyttäjää / 5 vuotta (95 % CI)
<b>Estrogeenikorvaushoito (CEE)</b>			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*
<b>Estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito (CEE + MPA) ‡</b>			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

\* WHI-tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu; tutkimus ei osoittanut rintasyöpäriskin nousua

‡ Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet HRT-hoitoa ennen tutkimusta, ensimmäisten 5 hoitovuoden aikana ei todettu riskin kohoamista: 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin hoitoa saamattomilla.

Endometriumien syöpä

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu

Endometriumien syövän riski on noin 5 / 1000 naista, joilla on kohtu ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

Naisilla, joilla on kohtu, ei suositella pelkän estrogeenikorvaushoidon käyttöä, koska se lisää endometriumien syövän riskiä (ks. kohta 4.4).

Riippuen estrogeenikorvaushoidon kestosta ja estrogeeniannoksesta, endometriumien syövän lisääntymisen riski epidemiologisissa tutkimuksissa vaihteli välillä 5–55 ylimääräistä diagnosoitua tapaus 1000:ta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Progestageenin lisääminen estrogeenikorvaushoitoon vähintään 12 vuorokaudeksi jaksoa kohti voi estää riskin kohoamisen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden (jaksottainen tai jatkuva) HRT-hoito ei lisännyt endometriumien syövän riskiä (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sisältävän tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältävän

hormonikorvaushoidon käyttöön on liittynyt pieni munasarjasyöpädiagnoosin riskin lisäys (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhde 1,43, 95 prosentin luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2 000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2 000:sta.

#### Laskimotromboemboolian riski

HRT-hoitoon liittyy 1,3–3-kertainen kohonnut suhteellinen riski saada laskimotromboembolia (VTE), ts. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. Sellaisen tapahtuman ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen HRT-hoitovuoden aikana (ks. kohta 4.4). WHI-tutkimusten tulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

#### **USA:n WHI-tutkimukset - VTE:n lisäriski 5 vuoden käytön aikana**

Ikäryhmä (vuotta)	Insidenssi / 1000 naista plaseboryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde & 95 % CI	Uusia tapauksia / 1000 HRT-käyttäjää / 5 vuotta
<b>Oraalinen estrogeenikorvaushoito *</b>			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
<b>Oraalinen estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoito</b>			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

\* Tutkimus naisilla, joilta oli poistettu kohtu.

#### Sepelvaltimotaudin riski

Sepelvaltimotaudin riski on hieman kohonnut estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoa saavilla yli 60-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

#### Iskeemisen aivohalvauksen riski

Estrogeenihoitoon ja estrogeeni-progestageeni-yhdistelmähoitoon liittyy jopa 1,5-kertainen iskeemisen aivohalvauksen suhteellinen riski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei kohoa HRT-hoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski on iästä ja hoidon kestosta riippuvainen, mutta koska lähtötason riski on voimakkaasti iästä riippuvainen, aivohalvauksen kokonaisriski HRT-hoitoa saavilla naisilla nousee iän myötä, ks. kohta 4.4.

#### **US WHI-tutkimukset yhdistettynä - iskeemisen aivohalvauksen\* lisäriski 5 vuoden käytön jälkeen**

Ikäryhmä (vuotta)	Insidenssi / 1000 naista plaseboryhmässä / 5 vuotta	Riskisuhde & 95 % CI	Uusia tapauksia / 1000 HRT-käyttäjää / 5 vuotta
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

\* Iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen välillä ei tehty eroa.

Muita haittavaikutuksia on raportoitu estrogeeni-progestageenihoitoon yhteydessä:

- Sappirakon sairaus
- Ihon ja subkutiksen häiriöt: maksaläiskät, erythema multiforme, erythema nodosum ja vaskulaarinen purppura

- Todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4)
- silmien kuivuus
- kyynelkalvon muutokset.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Oraalisten estrogeenien yliannostuksen oireita ovat rintojen arkuus, pahoinvointi, oksentelu ja/tai metrorragia. Progestiinin yliannostus voi aiheuttaa masennusta, väsymystä, aknea ja hirsutismia. Hoito on oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet ATC-koodi: G03FA01

Estrogeeni ja progestageeni jatkuvaan hormonikorvaushoitoon (HRT).

Estradioli: Vaikuttava aine, synteettinen 17 $\beta$ -estradioli, on kemiallisesti ja biologisesti samanlainen kuin ihmisen oma estradioli. Se korvaa menopaussissa olevien naisten estrogeenituotannon menetystä ja lievittää vaihdevuosisoireita.

Estrogeenit estävät menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeistä luukatoa.

Noretisteroniasetaatti: Koska estrogeenit edistävät endometriumin kasvua, pelkästään estrogeenia annosteltaessa endometriumin liikakasvun ja syövän riski kasvaa. Progestageenin lisääminen hoitoon vähentää huomattavasti estrogeenista johtuvaa endometriumin liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

#### Kliinisten tutkimusten tiedot

Cliovelle on bioekvivalentti sellaisten 1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia sisältävien tablettien kanssa, joista on käytettävissä kliinisten tutkimusten tietoja.

- Estrogeenin puutteeseen liittyvien oireiden ja vuotohäiriöiden lievitys  
Vaihdevuosisoireet lievenivät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Cliovelle on hormonikorvaushoidossa käytettävä yhdistelmävalmiste. Sitä käytetään, kun halutaan välttää tyhjennysvuoto, jota esiintyy syklisissä tai jaksottaisissa hormonikorvaushoidoissa. Amenorrea todettiin 90 %:lla naisista hoitokuukausien 9–12 aikana. Epäsäännöllistä vuotoa ja/tai tiputteluvuotoa esiintyi 27 %:lla naisista kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 10 %:lla hoitokuukausien 10–12 aikana.

- Osteoporoosin ehkäisy

Menopausin aikaiseen estrogeenien puutokseen on liitetty lisääntynyt luun hajoaminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenien vaikutus luun mineraalitiheyteen on annoksesta riippuvainen. Suoja on tehokas niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalle tasolle kuin naisilla, jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa.

WHI-tutkimus ja meta-analysoidut tutkimukset osoittavat, että pääosin terveille naisille annettu hormonikorvaushoito, pelkästään estrogeenilla tai estrogeeni-progestageeni-kombinaatiolla, vähentää osteoporoottisia murtumia lonkassa, nikamissa ja muualla. Hormonikorvaushoito voi myös ehkäistä murtumia naisilla, joilla on pieni luun tiheys ja/tai joilla on todettu osteoporoosi, mutta tästä on rajoitetusti tietoa.

Kahden vuoden 1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia sisältävän hoidon jälkeen lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD:n) keskimääräinen lisäys lähtötasosta oli yhdessä julkaistussa tutkimuksessa 3,8 % (95 %:n luottamusväli 2,8–4,9 %) ja toisessa 6,4 % (3,8–6,9 %). Yhdessä tutkimuksessa lannerangan alueen BMD-arvo pysyi samana tai suureni hoidon aikana 87 %:lla naisista.

1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia sisältävät tabletit vaikuttivat myös lonkan BMD-arvoihin. Reisiluun kaulassa todettu lisäys lähtötasosta oli kahden vuoden hoidon jälkeen 1,8 % ± 4,1 % (keskiarvo ± SD;  $p < 0,05$  verrattuna lähtötasoon) yhdessä tutkimuksessa, mutta toisessa vain 0,7 % (95 %:n luottamusväli -1,3–2,8 %;  $p < 0,18$  verrattuna lumelääkkeeseen). Tässä toisessa tutkimuksessa kuitenkin koko lonkan alueen BMD-arvon keskimääräinen lisäys oli kahden vuoden jälkeen 3,3 % (1,7–5,0 %;  $p < 0,001$  verrattuna lumelääkkeeseen).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Estradiolivaleraatti

Koska estradiolivaleraatti hajoaa nopeasti ohutsuolessa, ohutsuolen limakalvolla ja maksassa, vastaavat sen farmakokineettiset ominaisuudet oraalista estradiolia.

Suun kautta otettuna estradioli imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 5–8 tunnissa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 12–14 tuntia. Estradioli kiertää verenkierrossa sitoutuneena SHBG:hen (37 %) ja albumiiniin (61 %) ja vain noin 1–2 % on sitoutumattomana. Metabolia tapahtuu pääosin maksassa ja suolessa, mutta myös kohde-elimissä. Estradioli muuttuu lähinnä estroniksi ja estrioliksi. Nämä erittyvät sappinesteeseen ja menevät enterohepaattiseen kiertoon hajoten biologisesti inaktiiviksi glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi erittyen virtsaan (90–95 %) tai pääasiassa konjugoitumatta ulosteeseen (5–10 %).

### Noretisteroniasetaatti

Noretisteroniasetaatti (NETA) imeytyy ruoansulatuskanavasta ja sen vaikutus kestää vähintään 24 tuntia. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 1–4 tunnissa oraalisen annon jälkeen. Noretisteroniasetaatti käy läpi ensikierron metabolian maksassa, muuttuen noretisteroniksi, joka sitten metaboloituu ja erittyy, pääosin virtsaan, glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Noin 97 % ei-metaboloituneesta noretisteronista seerumissa on proteiiniin sitoutuneena. Tästä on 61 % sitoutuneena albumiiniin ja 36 % SHBG:hen. Ei-metaboloituneen noretisteronin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 10,15 tuntia (SD ± 5,46).

Bioekvivalenssi osoitettiin tutkimuksessa, missä verrattiin Cliovelle referenssitabletteihin, jotka sisälsivät 1 mg estradiolia / 0,5 mg noretisteroniasetaattia. Yhden Cliovelleen kerta-annoksen jälkeen oli aritmeettinen keskiarvo noretisteronille  $C_{\max}$  5,23 (SD ± 2,26) ng/ml ja estradiolille 21,6 (SD ± 8,9) pg/ml.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Estrogeenien akuutti toksisuus on vähäinen. Eläinlajien välisten ja eläinten ja ihmisten välisten selvien eroavaisuuksien vuoksi prekliinisillä tutkimustuloksilla on rajoitettu merkitys kun arvoidaan

estrogeenien vaikutusta ihmisillä.

Estradioli tai estradiolivaleraatti aiheuttivat koe-eläimillä alkionkuolleisuutta jo suhteellisen pienillä annoksilla. Myös urogenitaalialueen epämuodostumia ja urospuolisten sikiöiden feminisoitumista on todettu.

Noretisteroni, kuten muutkin progestageenit, aiheutti naaraspuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista rotilla ja apinoilla. Korkeita noretisteroniannoksia käytettäessä esiintyi alkionkuolleisuutta.

Tietyillä eläinlajeilla luonnollisten ja synteettisten estrogeenien pitkäaikainen jatkuva käyttö lisää rinnan, kohdun, kohdunkaulan, emättimen, kivesten ja maksan karsinoomien yleisyyttä. Tietyillä eläinlajeilla noretisteronin pitkäaikainen jatkuva käyttö lisää aivolisäke- ja munasarjasyöpien yleisyyttä naispuolisilla yksilöillä sekä maksa- ja rintasyöpien yleisyyttä miespuolisilla yksilöillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kopovidoni  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus.  
Kalenteriläpipainopakkaus, jossa on 28 ja 84 tablettia.  
Läpipainopakkaus, jossa on 30 ja 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.04.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.06.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.08.2020