

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cliovelle® 1 mg/0,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 1 mg Estradiol (als Estradiolvalerat) und 0,5 mg Norethisteronacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

65,78 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonersatztherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren Menopause mindestens 1 Jahr zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Cliovelle ist ein Arzneimittel, das für eine kontinuierliche kombinierte Hormonersatztherapie bei Frauen mit intaktem Uterus bestimmt ist. Es wird jeden Tag eine Tablette, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit, ohne Unterbrechung eingenommen.

Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzestmögliche Therapiedauer anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Der Wechsel zu einem Kombinationspräparat mit höherer Dosis sollte dann erwogen werden, wenn nach dreimonatiger Therapie keine zufriedenstellende Linderung der Symptome beobachtet wird.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Patientinnen mit Amenorrhoe, bei denen bisher keine Hormonersatztherapie durchgeführt wurde oder Patientinnen, die bisher ein anderes kontinuierlich einzunehmendes Kombinationspräparat angewendet haben, können zu jedem beliebigen Zeitpunkt mit der Behandlung mit Cliovelle beginnen. Bei Patientinnen, die bisher ein sequenziell einzunehmendes Präparat angewendet haben, beginnt die Behandlung direkt nach Ende der Abbruchblutung.

Vergessene Einnahme

Falls die Patientin die Einnahme einer Tablette vergisst, kann sie diese innerhalb von 12 Stunden nach der gewöhnlichen Einnahmezeit nachholen. Anderenfalls muss die

vergessene Tablette ausgelassen werden. Wenn die Einnahme einer Tablette ausgelassen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Durchbruch- und Schmierblutungen erhöht.

4.3 Gegenanzeigen

- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht;
- estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom);
- nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich;
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben;
- Porphyrie;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer HRT ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie an den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen der Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich geeigneter bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern

Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Situationen oder Erkrankungen im Laufe der HRT mit Cliovelle erneut auftreten bzw. sich verschlechtern können:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose;
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten);
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades;
- Hypertonie;
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom);
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße;
- Cholelithiasis;
- Migräne oder (schwere) Kopfschmerzen;
- systemischer Lupus erythematosus (SLE);
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschiechte (siehe unten);
- Epilepsie;
- Asthma;
- Otosklerose.

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch

Die Therapie ist bei Auftreten einer Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3) sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion,
- signifikante Erhöhung des Blutdrucks,
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen,
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -krebs

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

Cliovelle® 1 mg/0,5 mg Tabletten

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Estrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen

Im Rahmen der randomisierten, placebo-kontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

HRT nur mit Estrogen

Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit abnimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Brustdichte in der Mammographie, was sich nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken kann.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs. Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Metaanalyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Estrogen-Monotherapie oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien einschließlich der WHI-Studie deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, d. h. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher

bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombotischer Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- und/oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzen sollte vor der Anwendung einer HRT das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit

Es gibt keine Hinweise aus randomisierten, kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen

Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT mit Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

HRT nur mit Estrogen

In randomisierten, kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Ri-

siko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Ischämischer Schlaganfall

Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyceridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyceridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder des T3-Spiegels (Radioimmunoassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reinsubstrat, Alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin).

Patientinnen, die eine Ersatzbehandlung mit Schilddrüsenhormon benötigen, sollten während einer HRT ihre Schilddrüsenfunktion regelmäßig untersuchen lassen, um sicherzustellen, dass die Schilddrüsenhormonspiegel im akzeptablen Bereich bleiben.

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

ALT-Erhöhen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/

Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir behandelt wurden, traten Transaminase(ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Außerdem wurden auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK anwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel anwendeten, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die ALT-Erhöhrungsrate ähnlich hoch wie bei denjenigen, die keine Estrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene anwendeten, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit Glecaprevir/Pibrentasvir Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Cliovelle Tabletten enthalten Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus der Estrogene und Gestagene kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneistoffmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz). Ritonavir, Telaprevir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewendet werden, enzyminduzierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Metabolismus der Estrogene und Gestagene induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Gestagen-Metabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Arzneimittel, die die Aktivität von arzneistoffmetabolisierenden hepatischen mikrosomalen Enzymen hemmen, z. B. Ketoconazol, können die Plasmakonzentration der Wirkstoffe in Cliovelle erhöhen.

Die gemeinsame Anwendung von Ciclosporin und Cliovelle kann infolge einer verringerten Metabolisierung von Ciclosporin in der Leber zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Ciclosporin, Kreatinin und der Transaminasen führen.

Einfluss einer HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel

Es hat sich gezeigt, dass estrogenhaltige hormonale Kontrazeptiva aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Verabreichung erheblich verringern. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die bei Frauen, die beide Arzneimittel zusammen anwenden, zu einer Verringerung der Anfallskontrolle führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit der HCV-Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir traten Transaminase(ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Bei Frauen, die Arzneimittel anwendeten, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthielten, wie z. B. Estradiol, war die ALT-Erhöhrungsrate ähnlich hoch wie bei denjenigen, die keine Estrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese anderen Estrogene anwendeten, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung mit der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit Glecaprevir/Pibrentasvir Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Labortests

Einige Labortests können durch Estrogene beeinflusst werden, z. B. der Glucosetoleranztest oder Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cliovelle ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Cliovelle zur Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Die klinischen Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Norethisteronacetat auf den Fetus. Nach höheren Dosen als üblicherweise in oralen Kontrazeptiva oder in HRT-Präparaten verwendet wurde eine Vermännlichung weiblicher Feten beobachtet.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit

Cliovelle ist in der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cliovelle hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Estradiolvalerat und Norethisteronacetat am häufigsten, d. h. bei ungefähr 10 – 20% der Patientinnen beobachteten Nebenwirkungen waren Vaginalblutungen sowie Schmerzen/Spannungsgefühl in der Brust. Vaginalblutungen traten gewöhnlich in den ersten Behandlungsmonaten auf. Brustschmerzen verschwanden normalerweise nach einigen Monaten.

Alle Nebenwirkungen, die in randomisierten klinischen Studien mit größerer Häufigkeit bei Estradiolvalerat und Norethisteronacetat als unter Placebo beobachtet wurden und die möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candida-Infektion im Genitalbereich oder Kolpitis, siehe auch „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“		Anaphylaktische Reaktion

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention, siehe auch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression oder Verschlimmerung einer Depression	Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems		Migräne oder Verschlimmerung einer Migräne, Kopfschmerz			
Gefäßerkrankungen			Oberflächliche Thrombophlebitis	Lungenembolie, Venenthrombose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Schmerzen, Spannungsgefühl oder Unbehagen im Abdominalbereich, Blähungen/Völlegefühl		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hirsutismus oder Akne, Alopezie, Urtikaria oder Juckreiz		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Beinkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginalblutungen, Brustschmerzen/ Spannungsgefühl	Brustödem oder Brustvergrößerung, Myome oder Vergrößerung bzw. Wiederauftreten von Myomen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Peripheres Ödem			
Untersuchungen		Gewichtszunahme			

Die beobachteten Nebenwirkungen werden innerhalb einer Systemorganklasse entsprechend abnehmender Häufigkeit gelistet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen gemäß abnehmendem Schweregrad angegeben.

Brustkrebsrisiko

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht. Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten. Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (siehe Abschnitt 4.4).

Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt:

Siehe Tabellen 2, 3 und 4.

Endometriumkarzinomrisiko

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1.000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Tabelle 2: **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien**
Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 5 Jahren (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1.000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem

geringfügig erhöhtes Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43; 95 %-KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt etwa ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), d. h. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3- bis 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Risiko für koronare Herzkrankheit

Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für ischämischen Schlaganfall

Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 6.

Im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung wurden weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet:

- Erkrankungen der Gallenblase;
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura;
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4);
- trockene Augen;
- Veränderungen der Tränenflüssigkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Tabelle 3: **Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)
Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 4: **US-WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 %-KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)**
Estrogen + Gestagen (CEE + MPA)‡			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

‡ Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.

** WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte

Tabelle 5: **WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger Anwendung**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie***			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

*** Studie bei Frauen ohne Uterus

Tabelle 6: **Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall**** nach 5-jähriger Anwendung**

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placeboarm über 5 Jahre	Relatives Risiko (95 %-KI)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

**** Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oral angewendeten Estrogenen können Brustspannen, Übelkeit, Erbrechen und/oder unregelmäßige Blutungen sein. Überdosierungen mit Gestagenen können zu depressiven Verstimmungen, Müdigkeit, Akne und

Hirsutismus führen. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03FA01

Estrogen und Gestagen für eine kontinuierliche kombinierte Hormonersatztherapie (HRT).

Estradiol: Der Wirkstoff, synthetisches 17 β -Estradiol, ist chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch. Er substituiert den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Estrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach Ovariectomie vor.

Norethisteronacetat: Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die ungehinderte Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Angaben zu den klinischen Studien

Es wurde die Bioäquivalenz von Cliovelle mit einer Referenztablette, die 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat enthielt, gezeigt. Hierfür liegen klinische Studiendaten vor.

- Linderung estrogenmangelbedingter Beschwerden/Blutungsmuster

Eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden wurde in den ersten Wochen der Behandlung erreicht.

Cliovelle ist ein Arzneimittel für die kontinuierliche kombinierte HRT, mit dem die regelmäßigen Abbruchblutungen, die bei zyklischer oder sequenzieller HRT auftreten, vermieden werden. Bei 90% der Frauen wurde im 9.–12. Behandlungsmonat eine Amenorrhoe beobachtet. Unregelmäßige Blutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 27% der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate auf sowie bei 10% der Patientinnen im 10.–12. Behandlungsmonat.

- Osteoporoseprävention

Estrogenmangel in der Menopause geht mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust an Knochenmasse einher. Die Wirkung von Estrogenen auf die Knochendichte ist dosisabhängig. Der Schutz ist offenbar so lange wirksam, wie die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT ist der Verlust an Knochenmasse dem unbehandelten Frauen vergleichbar.

Aus der WHI-Studie und aus Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, allein oder in Kombination mit einem Gestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- oder sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen. Hierfür liegen jedoch nur begrenzte Erkenntnisse vor.

Nach 2 Behandlungsjahren mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat betrug der mittlere Anstieg der Knochendichte (bone mineral density/BMD) im Lendenbereich der Wirbelsäule in einer publizierten Studie 3,8% (95%-KI 2,8% – 4,9%) im Vergleich zum Ausgangswert. In einer weiteren veröffentlichten Studie betrug der entsprechende Anstieg 6,4% (3,8% – 6,9%). Der Prozentsatz der Frauen, deren Knochen-

dichte im Lendenbereich während der Behandlung gleich blieb oder anstieg, betrug in einer Studie 87%.

Die Einnahme von Tabletten mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat wirkte sich auch auf die BMD der Hüfte aus. Der Anstieg am Oberschenkelhals betrug nach 2 Jahren in einer Studie 1,8% \pm 4,1% (Mittel \pm SD, $p < 0,05$ im Vergleich zum Baseline-Wert). In einer anderen Studie betrug der entsprechende Anstieg lediglich 0,7% (95%-KI -1,3% – 2,8%, $p < 0,18$ im Vergleich zu Placebo). Allerdings konnte in dieser Studie nach 2 Jahren ein mittlerer Anstieg der BMD an der Hüfte von 3,3% gezeigt werden (1,7% – 5,0%, $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

Da Estradiolvalerat im Dünndarm, in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber schnell gespalten wird, entsprechen die pharmakokinetischen Eigenschaften denen von oral eingenommenem Estradiol.

Oral verabreichtes Estradiol wird im Gastrointestinaltrakt schnell und vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel treten im Allgemeinen 5–8 Stunden nach Einnahme auf. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt ungefähr 12–14 Stunden. Im Blut ist Estradiol an SHBG (37%) und Albumin (61%) gebunden, nur 1–2% sind ungebunden. Die Verstoffwechslung von Estradiol erfolgt in erster Linie in der Leber und im Dünndarm, aber auch in den Zielorganen. Estradiol wird primär zu Estron und Estriol umgewandelt. Diese werden in die Galle ausgeschieden und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf sowie weiterem Abbau, bevor sie im Urin (90–95%) als biologisch inaktive Glucuronide und Sulfat-Konjugate oder mit den Faeces (5–10%) hauptsächlich unkonjugiert ausgeschieden werden.

Norethisteronacetat

Nach der Resorption von Norethisteronacetat (NETA) aus dem Gastrointestinaltrakt beträgt seine Wirkdauer mindestens 24 Stunden. Die maximalen Blutspiegel treten im Allgemeinen 1–4 Stunden nach oraler Einnahme auf. Norethisteronacetat unterliegt einem First-Pass-Effekt und wird zu Norethisteron umgewandelt. Nach Metabolisierung wird es hauptsächlich im Urin in Form von Glucuroniden und Sulfat-Konjugaten ausgeschieden. Ungefähr 97% nicht metabolisiertes Norethisteron liegen im Serum an Protein gebunden vor. 61% sind an Albumin und 36% an SHBG gebunden. Die Halbwertszeit für unmetabolisiertes Norethisteron im Plasma beträgt durchschnittlich 10,15 Stunden (SD \pm 5,46).

In einer Studie wurde Bioäquivalenz von Cliovelle und 1 mg Estradiol/0,5 mg Norethisteronacetat enthaltenden Referenztabletten nachgewiesen. Nach Einnahme einer Einzeldosis Cliovelle betrug der arithmetische Mittelwert für c_{max} für Norethisteron 5,23 (SD \pm 2,26) ng/ml und für Estradiol 21,6 (SD \pm 8,9) pg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Im Rahmen von Tierstudien wurden bereits bei relativ geringen Dosen von Estradiol oder Estradiolvalerat embryotoxische Wirkungen nachgewiesen und Anomalien des Urogenitaltraktes sowie eine Feminisierung männlicher Feten beobachtet.

Wie andere Gestagene verursacht Norethisteron eine Vermännlichung weiblicher Feten bei Ratten und Affen. Bei hohen Norethisteron-Dosen wurden embryotoxische Wirkungen beobachtet.

Die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von natürlichen und synthetischen Estrogenen an bestimmte Tierpezies erhöht die Häufigkeit des Auftretens von Brust-, Uterus-, Zervix-, Vaginal-, Testis- und Leberkrebs. Die langfristige und kontinuierliche Verabreichung von Norethisteron an bestimmte Tierpezies erhöht die Häufigkeit für Tumoren der Hypophyse und Ovarien bei Weibchen und der Leber und Brust bei Männchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium.
Kalenderblisterpackungen: 28 und 84 (3 \times 28) Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Besins Healthcare Germany GmbH
Mariendorfer Damm 3
12099 Berlin
Telefon: +49 30 408199-0
Telefax: +49 30 408199-100
E-Mail: medizin@besins-healthcare.com
www.besins-healthcare.de

Cliovelle® 1 mg/0,5 mg Tabletten

8. ZULASSUNGSNUMMER

67197.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

4. Juni 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt